

Cis-Trioxa- und cis-Triaza-Tris- σ -homobenzol
Synthesen, Valenzisomerisierungen und Folgechemie
(u. a. Komplexe, Streptamin, chiro-Inosit)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Reinhard Schwesinger
aus
Heidenheim/Brz.

1978

Cis-Trioxa- und cis-Triaza-Tris- σ -homobenzol
Synthesen, Valenzisomerisierungen und Folgechemie
(u. a. Komplexe, Streptamin, chiro-Inosit)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Reinhard Schwesinger
aus
Heidenheim/Brz.

1978



Dekan:	Prof. Dr. R. Rimpler
Leiter der Arbeit:	Prof. Dr. H. Prinzbach
Referent:	Prof. Dr. H. Prinzbach
Korreferent:	Prof. Dr. J. Lehmann

Tag der Verkündung des Prüfungsergebnisses:

15.6.1978

Meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Prinzbach gilt mein besonderer Dank für das stete Interesse und die Anregungen bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Fritz von der Ciba-Geigy AG, Basel danke ich für die Aufnahme von NMR-Spektren und wertvolle Diskussionsbeiträge.

Ferner gilt mein Dank all denen, die mir bei der Anfertigung dieser Arbeit geholfen haben.

Teile dieser Arbeit erschienen in folgenden Veröffentlichungen:

- H.Prinzbach und R.Schwesinger, Angew.Chem. 84, 988 (1972);
R.Schwesinger und H.Prinzbach, Angew.Chem. 84, 990 (1972);
R.Schwesinger, H.Fritz und H.Prinzbach, Angew.Chem. 85, 1110 (1973);
R.Schwesinger, H.Fritz und H.Prinzbach, Angew.Chem. 85, 1111 (1973);
R.Schwesinger und H.Prinzbach, Angew.Chem. 85, 1107 (1973);
H.Prinzbach, R.Schwesinger, M.Breuninger, B.Gallenkamp und D.Hunkler, Angew.Chem. 87, 349 (1975);
H.Prinzbach, M.Breuninger, B.Gallenkamp, R.Schwesinger und D.Hunkler, Angew.Chem. 87, 350 (1975);
R.Schwesinger und H.Prinzbach, Angew.Chem. 87, 625 (1975).

In dieser Dissertation nicht aufgeführte Untersuchungen wurden publiziert in:

- H.-D.Martin und R.Schwesinger, Chem.Ber. 107, 3143 (1974);
H.-D.Martin, S.Kagabu und R.Schwesinger, Chem.Ber. 107, 3130 (1974);
H.Prinzbach, R.Keller und R.Schwesinger, Angew.Chem. 87, 626 (1975);
H.Prinzbach, R.Keller und R.Schwesinger, Angew.Chem. 87, 627 (1975).

Meiner Frau, meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Allgemeiner Teil	
2.1. Synthese des cis-Benzoltrioxids <u>10</u>	
2.1.1. Problemstellung	7
2.1.2. Allylbromierung von 4,5-Epoxycyclohexen <u>20</u>	8
2.1.3. Darstellung von <u>22a</u>	14
2.1.4. Reaktion <u>22a</u> $\longrightarrow$ <u>23a</u> $\longrightarrow$ <u>10</u>	17
2.1.5. Struktur und Eigenschaften von <u>10</u>	18
2.1.6. Äquilibrierung der Dibromide <u>21</u> , <u>27</u> und <u>28</u>	21
2.1.7. Synthese der zu den Dibromiden <u>21</u> , <u>27</u> und <u>28</u> analogen Dichloride <u>33</u> , <u>34</u> und <u>35</u>	23
2.1.8. Zusammenfassung der Synthese des cis-Benzoltrioxids <u>10</u>	27
2.2. Alkali- und Erdalkali-Metallkomplexe des cis-Benzoltrioxids <u>10</u>	
2.2.1. Einleitung	28
2.2.2. Geometrische Voraussetzung der Komplexbildung von <u>10</u>	30
2.2.3. Darstellung und Eigenschaften der Komplexe	32
2.2.4. Überlegungen zur möglichen Kristallstruktur der 4:1-Komplexe <u>42a</u> , <u>42b</u> , <u>42c</u> , <u>42d</u> und <u>42e</u>	39
2.2.5. Zusammenfassung der Komplexbildung von <u>10</u> mit Alkali- und Erdalkali-Metallsalzen	41
2.3. σ - π -Isomerisierung des cis-Benzoltrioxids <u>10</u>	
2.3.1. Darstellung des 1,4,7-Trioxonins (<u>11</u>)	42
2.3.2. Konformation von 1,4,7-Trioxonin (<u>11</u>)	44
2.3.3. Mechanismus der σ - π -Isomerisierung des cis-Benzoltrioxids <u>10</u>	48
2.3.4. Zusammenfassung der σ - π -Isomerisierung von <u>10</u>	57
2.4. Nucleophile Substitutionen am cis-Benzoltrioxid <u>10</u>	
2.4.1. Einleitung	57

2.4.2.	Substitution von <u>10</u> mit monovalenten Nucleophilen	
2.4.2.1.	Problemstellung	60
2.4.2.2.	Reaktion von <u>10</u> mit Glykollat	61
2.4.2.3.	Hydrolyse von <u>10</u> unter sauren und basischen Bedingungen	65
2.4.2.4.	Umsetzung von <u>10</u> mit Benzylmerkaptan	68
2.4.2.5.	Reaktion von <u>10</u> mit Natriumazid	69
2.4.2.6.	Reaktion von <u>10</u> mit wasserfreiem Methylamin	72
2.4.2.7.	Zusammenfassung der Substitutionen von <u>10</u> mit monovalenten Nucleophilen	74
2.4.3.	Substitution mit divalenten Nucleophilen	
2.4.3.1.	Umsetzung von <u>10</u> mit Carbanionen	
2.4.3.1.1.	Einleitung	75
2.4.3.1.2.	Reaktion von <u>10</u> mit Cyanessigester und Malondinitril	76
2.4.3.2.	Substitution von <u>10</u> mit Hydrazinen	
2.4.3.2.1.	Reaktion von <u>10</u> mit N,N'-Dimethylhydrazin	79
2.4.3.2.2.	Reaktion von <u>10</u> mit Hydrazin	82
2.4.3.2.3.	Oxidation von <u>87</u> zur Azoverbindung <u>89</u>	84
2.4.3.2.4.	Darstellung von scyllo-Inosatriamin-1,3,5 <u>57o</u>	85
2.4.3.2.5.	Ursachen der Regiospezifität der Reaktionsfolge $10 \longrightarrow 87 \longrightarrow 92$	87
2.4.3.2.6.	Zusammenfassung der Substitution von <u>10</u> mit divalenten Nucleophilen	88
2.4.4.	Synthese von Streptamin <u>63</u>	
2.4.4.1.	Umlagerung der Hydrazoverbindung <u>87</u>	88
2.4.4.2.	Maskierung der Hydrazofunktion in <u>87</u> mit Maleinsäureanhydrid	92
2.4.4.3.	Hydrolyse des Epoxidringes von <u>100</u>	95
2.4.4.4.	Demaskierung der Hydrazo-Gruppe von <u>101</u> und Hydrierung zu Streptamin <u>63</u>	96
2.4.4.5.	Synthese von Streptamin <u>63</u> unter Maskierung von <u>87</u> mit Phthalsäureanhydrid	101
2.4.4.6.	Hydrolyse des Epoxidringes von <u>106</u>	101

2.4.4.7.	Versuch einer einfacheren Umwandlung <u>10</u> → <u>63</u>	103
2.4.4.8.	Zusammenfassung der Synthese von Streptamin <u>63</u> ; Diskussion	105
2.4.4.9.	Ausblick; Epoxidierung von <u>28</u>	106
2.4.4.10.	Versuch der Acyloxidierung von <u>20</u>	108
2.4.4.11.	Reaktion der Dibromide <u>21</u> , <u>27</u> und <u>28</u> mit Acylationen	109
2.4.4.12.	Ausblick	112
2.4.4.13.	Nachweis der Monobromide <u>121</u> bzw. <u>122</u> in der Mutterlauge der NBS-Bromierung von <u>20</u>	116
2.4.4.14.	Ausblick	118
2.5.	Synthese des cis-Benzoltriimins <u>12</u>	
2.5.1.	Einleitung; Problemstellung	120
2.5.2.	Darstellung des sauren Sulfatesters <u>158</u> ; Versuch eines Ringschlusses zu <u>12p</u>	126
2.5.3.	Versuche zur Synthese von <u>12q</u>	127
2.5.4.	Tosylierung des Triazidotriols <u>56i</u>	129
2.5.5.	Reaktion von <u>80</u> mit Lithiumaluminiumhydrid	130
2.5.6.	Diskussion des Mechanismus der Reaktion <u>80</u> → <u>12p</u>	133
2.5.7.	Struktur und Eigenschaften des cis-Benzol- triimins <u>12p</u>	136
2.5.8.	Zusammenfassung der Synthese von cis-Benzol- triimin <u>12p</u>	140
2.6.	N-Substitution am cis-Benzoltriimin <u>12p</u>	
2.6.1.	Substitution von <u>12p</u> mit Methansulfon- säureanhydrid	141
2.6.2.	Darstellung N-methylierter Derivate von <u>12p</u>	
2.6.2.1.	Versuch der Reaktion von <u>80</u> mit Methyllithium	142
2.6.2.2.	Methylierung von cis-Benzoltriimin <u>12p</u>	142
2.6.2.3.	Struktur und Eigenschaften von <u>163</u> , <u>164</u> und <u>12q</u>	145
2.6.2.4.	Darstellung von quarternisiertem cis- Benzoltriimin <u>167</u>	148

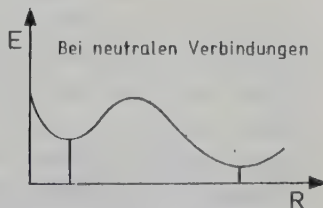
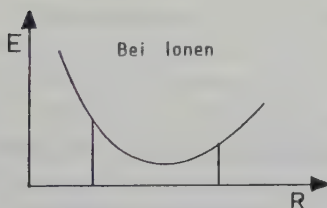
2.6.2.5.	Zusammenfassung der N-Substitutionen von <u>12p</u>	150
2.7.	Thermolysen der cis-Benzoltriimin-Derivate	
2.7.1.	Darstellung und Struktur von <u>168r</u>	150
2.7.2.	Versuche zur Valenzisomerisierung von <u>12p</u> , <u>163</u> und <u>164</u>	152
2.7.3.	σ - π -Isomerisierung von Tri-N-methyl-cis- benzoltriimin <u>12q</u>	153
2.7.4.	Thermolyse von 4,7-Dihydro-1,4,7-tri- methyl-1,4,7-triazonin (<u>168q</u>)	154
2.7.5.	Pyrolyse des Aziridiniumsalzes <u>167</u>	158
2.7.6.	Überlegungen zum Mechanismus der σ - π -Isome- risierung substituierter cis-Benzoltriimine	159
2.7.7.	Zusammenfassung der Thermolysen der cis- Benzoltriiminderivate	163
2.8.	1,4-Dihydro-1,4-diazocin	
2.8.1.	Einleitung	164
2.8.2.	N,N'-Dimethyl-cis-benzoldiimin <u>197</u>	167
2.8.3.	Valenzisomerisierung <u>197</u> $\longrightarrow$ <u>196q</u>	169
2.8.4.	Struktur von 1,4-Dihydro-1,4-dimethyl- 1,4-diazocin (<u>196q</u>)	172
2.8.5.	Zusammenfassung der Darstellung und Eigen- schaften von <u>196q</u> ; Ausblick	181
3.	Zusammenfassung	183
4.	Anhang	185
5.	Experimenteller Teil	189
6.	Literaturverzeichnis	267
7.	Übersicht der im Rahmen dieser Arbeit her- gestellten Verbindungen (Faltblätter)	282

1. Einleitung

Seit S. WINSTEIN (1) den Begriff der Homoaromatizität prägte, sind Bemühungen zur Darstellung solcher Verbindungen im Gange. Es zeigte sich, daß "Homoaromatizität" leichter durch Homologisierung von geladenen als von ungeladenen Hückelsystemen erzeugt werden kann (2).



Während Homo-Ionen in der Regel delokalisierte Systeme sind, das heißt, daß eine Unterscheidung zwischen σ - und π -Homo-Verbindung* nicht möglich ist, sind bei den bislang bekannten neutralen Homo-Verbindungen σ - und π -Isomere, wenn auch nicht immer getrennt isolierbar, durch physikalische Methoden prinzipiell als solche unterscheidbar; Elektronen-stabilisierende Delokalisierung in größerem Umfange ist hier nur in den Übergangszuständen der σ - π -Isomerisierung zu erwarten.



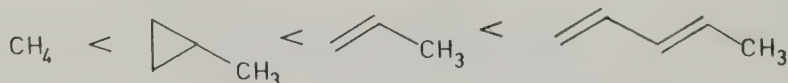
Schematisches Energieprofil für die Reaktionskoordinate σ -Homo-Verbindung $\rightarrow$ π -Homoverbindung.

* Nach einem Vorschlag von WHITLOCK et al. (7) bezeichnet man Verbindungen, bei denen ein sp^3 -Zentrum zwischen zwei Doppelbindungen eingeschoben wird, als π -homologisiert, Verbindungen, bei denen eine Doppelbindung durch einen Dreiring ersetzt wird, als σ -homologisiert.

Der Grund ist in dem starken Bestreben von Ladungen zu suchen, sich über mehrere Zentren zu verteilen, was sich beispielsweise auch in der steigenden Basizität innerhalb der Reihe



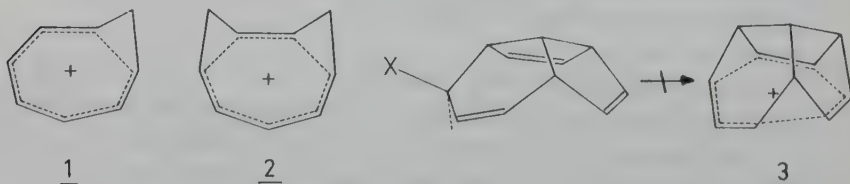
und in der zunehmenden Acidität innerhalb der Reihe



ausdrückt.

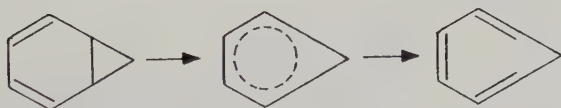
Die Beschränkungen, denen man bei der Verwirklichung des $(4n+2)$ -Hückel-Konzepts unterliegt, gelten in noch höherem Maße für Homoaromaten. Ist die zur Erzielung einer effizienten $(4n+2)$ -Aromatizität erforderliche (möglichst) planare Konformation schon bei den $(4n+2)$ -Systemen oft nicht zu verwirklichen (Bayer- und Stoll-Spannung), so gilt dies für Homoaromaten in umso höherem Maße, je größer das Ringsystem ist und je mehr π -Bindungen eines Hückel-Systems homologisiert sind.

Während das Monohomo-tropyliumion 1 leicht darstellbar ist (8) und nach Mindo-III-Rechnungen eine Delokalisierungsenergie von 42 - 63 KJ/mol aufweisen soll (9), ist das Bishomo-tropyliumion 2 (10) deutlich weniger stabil, ein Trishomo-tropyliumion unbekannt; alle Versuche zur Erzeugung eines überbrückten Trishomo-tropyliumions 3 sind jedenfalls gescheitert (11); die durch die "Klammer" bedingte Aufrichtung der "Homozentren" und die damit verbundene schlechtere Überlappung der Walsh-Orbitale unterhalb



der Ringebene verhindert offenbar eine ausreichende Konjugation.

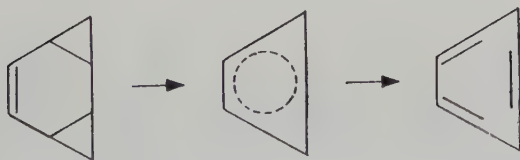
Bei den Homologen des Stammsystems aller aromatischen Verbindungen, dem Benzol, ist die Chance, "Homoaromatizität" nachweisen zu können, aus konformativen Gründen besser als bei den Homologen anderer $(4n+2)$ -Systeme. In nachstehendem Schema sind



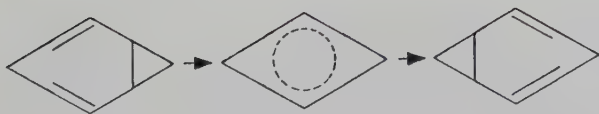
(12, 14)



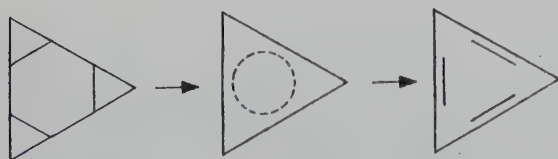
(15)



(7, 13, 14,
16, 17, 18)



(14, 19, 20)

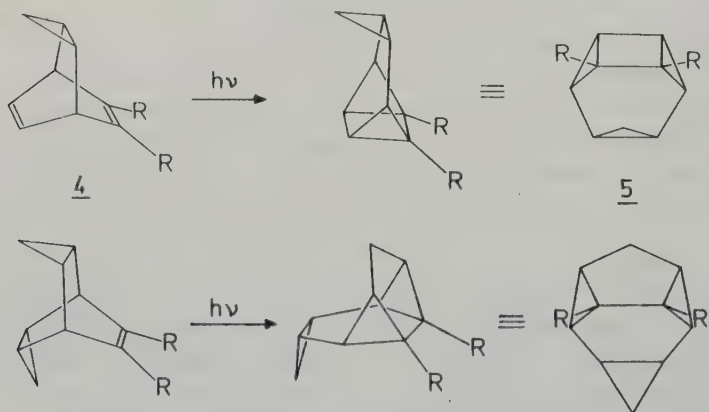


(7, 13, 14, 21,
22, 23, 24)

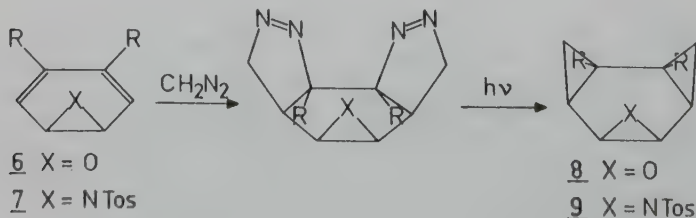
alle bislang erzeugten delokalisierten Übergangszustände gezeigt, die sich durch Homologisierung von Benzol ableiten lassen. Dem delokalisierten Übergangszustand stehen zwei lokalisierte Strukturen gegenüber, die der Homologisierung jeweils einer der Kekulé-Strukturen des Benzols entsprechen.

Ansatzpunkt dieser Arbeit waren die in unserer Arbeitsgruppe durchgeführten Studien über das Tris- σ -homobenzol-Gerüst. Hierfür waren erste Synthesen nach folgenden Prinzipien möglich geworden:

- a) Photo- $\left[\pi_s^2 + \pi_s^2 \right]$ (25) bzw. $\left[\pi_s^2 + \sigma_s^2 \right]$ -Cycloadditionen (22, 24, 26) in Homobarrelenen.

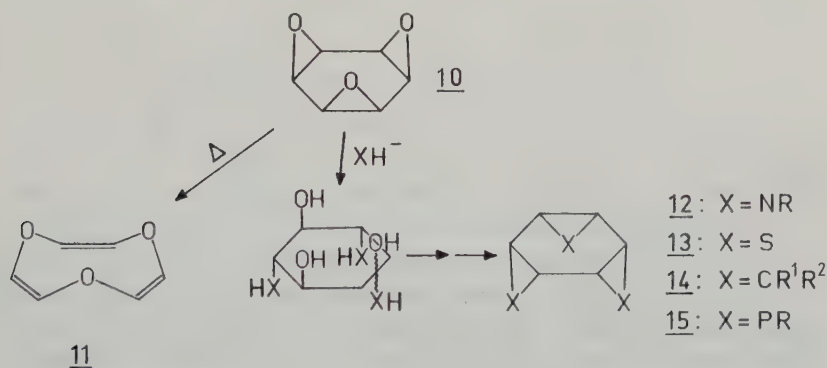


- b) "Homologisierung" von spezifisch substituierten Hetero-homo-benzolen 6 bzw. 7 (13, 14, 21, 27, 28).



Es waren die mit der Thermolyse dieser Tris- σ -homobenzole verknüpften präparativen und theoretischen Aspekte, vor allem der eklatante Hetero-Atom-Einfluß auf die Kinetik der σ - π -Isomerisierung in 8 und 9 (vgl. 7, 13, 14, 21), welche unser Interesse an den Tris-heteroanalogen, speziell den Tri-oxa-Verbindungen 10 bzw. 11 auslösten.

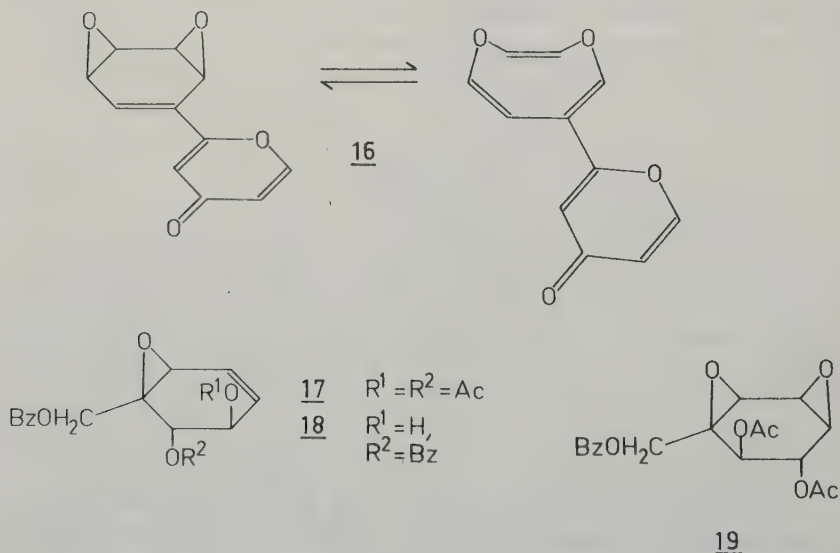
Die Schlüsselrolle, die dem (1 α ,2 α ,4 α ,5 α ,7 α ,8 α)-3,6,9-Trioxatetracyclo[6.1.0.0^{2,4}.0^{5,7}]nonan (10) in der Reihe der Homobenzolverbindungen zukommt, drückt sich bereits in den Benennungsmöglichkeiten dieses Systems aus:



Als cis-Trioxa-tris- σ -homobenzol ist 10 potentielle Vorstufe des neuartigen heterocyclischen Systems 1,4,7-Trioxonin (11); als Tris-anhydro-cis-Inosit bzw. cis-Benzoltrioxid (1:2,3:4,5:6-Triepoxidibenzol) sollte 10 der nucleophilen Substitution mit O-, N-, S-, C- und P-Nucleophilen zugänglich sein. Dadurch sollten unbekannte, biologisch wichtige Inositabkömmlinge - Streptamin, Inosite etc. - auf neuartigem, möglicherweise einfacherem Wege und bislang unbekannte polyheterosubstituierte Cyclohexanderivate als potentielle Vorstufen anderer Tris-hetero-tris- σ -homobenzole 12 - 15 erstmals zugänglich werden.

Unter dem Gesichtspunkt der "biologischen Relevanz" von Benzoloxiden sei hier angeführt, daß nach neueren Untersuchungen die direkte Homologisierung von Aromaten durch Epoxidierung

im Stoffwechsel und in der Carcinogenese eine wichtige Rolle spielt (29). Es konnte gezeigt werden, daß dabei Benzoloxide als Zwischenstufen durchlaufen werden (29). Es überrascht deshalb nicht, daß auch Abkömmlinge homologisierter Aromaten in der Natur als Stoffwechselprodukte von höheren Pflanzen und Pilzstämmen gefunden werden, z.B. LL-Z1220 16 (30), Senepoxid 17 (31), Pipoxid 18 (32) und Crotepoxid 19 (33).



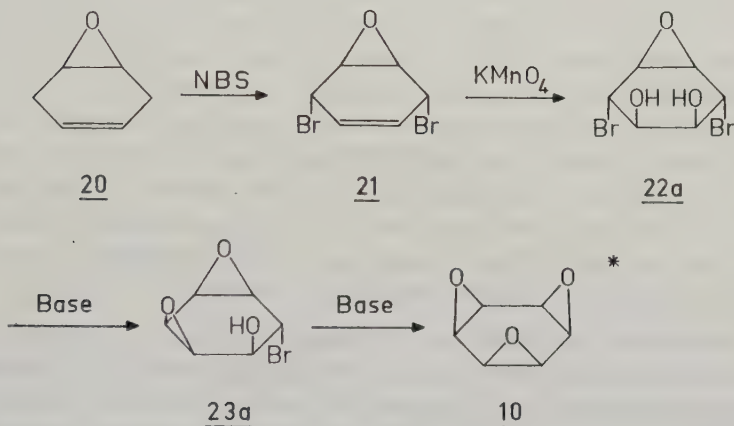
2. Allgemeiner Teil

2.1. Synthese des cis-Benzoltrioxids 10

2.1.1. Problemstellung

Erste Versuche, 10 durch Homologisierung (Epoxidierung) von Oxepin zu gewinnen, scheiterten an dessen Säureempfindlichkeit (34); es wurde deshalb eine Synthese in Erwägung gezogen,

bei der zwei Oxiranringe durch intramolekulare nucleophile Substitution entstehen:



Die Epoxidierung von Cyclohexa-1,4-dien ist in der Literatur beschrieben (35). Die hierbei verwendete Perbenzoesäure eignet sich kaum zur Darstellung molarer Mengen 7-Oxabicyclo[4.1.0]-hept-3-en (20), sodaß zunächst eine Darstellung unter Verwendung von Peressigsäure in Anlehnung an eine Patentvorschrift (36) ausgearbeitet wurde. Bei Einsatz von 2 mol Peressigsäure und zweifachem Überschuß Cyclohexa-1,4-dien (zur Vermeidung von Diepoxid-Bildung) lassen sich ca. 1.2 mol 20 pro Ansatz gewinnen, was bezogen auf umgesetztes Cyclohexa-1,4-dien einer Ausbeute von ca. 85 % entspricht.

* In Fortsetzung früherer Arbeiten über Benzoloxid / Oxepin haben E.VOGEL et al. gleichzeitig den prinzipiell gleichen Zugang zu 10 entwickelt. Die nach Absprache auch gleichzeitig publizierten ersten Ergebnisse unterscheiden sich vor allem dadurch, daß die in der Kölner Arbeitsgruppe verwendete Base (KOH / Methanol) eine Isolierung von 23a nicht ermöglichte und zudem nur deutlich verringerte Ausbeuten an 10 erlaubte.

2.1.2. Allylbromierung von 4,5-Epoxycyclohexen 20

Als nächste Stufe sollte eine zweifache Allylhalogenierung in α -Stellung zum Oxiranring durchgeführt werden. Die ergiebigste Variante dieser Reaktion ist im Allgemeinen die Allylbromierung mit N-Bromsuccinimid (NBS), eine Reaktion, die offensichtlich mit keinem Substrat dieser strukturellen Voraussetzungen durchgeführt worden war. Aus der Literatur bekannt ist nur die Photochlorierung eines (tert)-Oxiran-C-Atoms mit tert-Butylhypochlorit (37), also ein Reaktionstyp, der bei Übertragung auf das Problem der Umwandlung 20 $\longrightarrow$ 21 Anlaß zu unerwünschten Konkurrenzreaktionen bieten könnte.

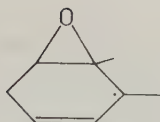
Die Allylbromierung mit NBS ist bekanntlich eine Radikal-Kettenreaktion und als solche gebunden an bestimmte Voraussetzungen des Substrats: Das Allylradikal muß so energiearm sein, daß ein Succinimidradikal überhaupt in der Lage ist, aus dem Substrat durch Abstraktion eines H-Atoms dasselbe zu erzeugen, andererseits so energiereich, daß es noch in der Lage ist, aus NBS das Bromatom zu abstrahieren (38). Die Durchführbarkeit dieser Reaktion hängt empfindlich von der Stabilität des Allylradikals ab.

INDO-Rechnungen am Oxirylmethylenradikal postulieren, daß bei einem Diederwinkel von 9° der CH_2 -Gruppe gegen die CH -Bindung des Oxiranringes ein Energieminimum, bei einem Diederwinkel von -74° ein Energiemaximum mit einer Differenz von 35.6 KJ/mol zum Minimum auftreten sollte (39). Der Diederwinkel des Allylradikals 24 liegt (planarer Basissechseckring) bei -30° , also fast in der Mitte zwischen Maximum und Minimum, so daß die Gefahr einer zu großen Stabilisierung des Allylradikals durch den Heterodreiring nicht gegeben schien; die absolute Stabilisierung eines Allylradikals durch einen Oxiranring wird von den Autoren allerdings nicht diskutiert.

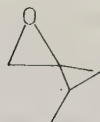
Erste Versuche zur zweifachen NBS-Bromierung von 20 unter Standardbedingungen (10 % in CCl_4 /Rückfluß/2 mol NBS) lieferten ein kristallines Produkt in ca. 25 % Ausbeute. Das Pro-



9°



24 -30°

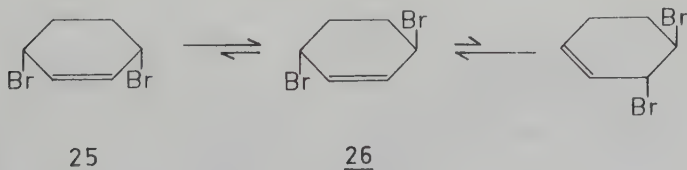


-74°

dukt wurde durch sein ^1H -NMR-Spektrum als Gemisch zweier Stereoisomeren erkannt. Die beiden Isomeren bildeten schön ausgeprägte, große Kristalle, die sich in ihrer Form deutlich voneinander unterschieden, so daß es nicht schwierig war, durch Verlesen reine Impfkristalle eines Isomeren zu erhalten.

Versuche zur chromatographischen Trennung der Isomeren blieben erfolglos; die fraktionierte Kristallisation erwies sich als mühsam, da man allenfalls 10 % eines der beiden Isomeren jeweils kristallisieren konnte. Die Trennung gelang noch am besten durch selektive Kristallisation eines Isomeren mittels Animpfen einer vorgereinigten Reaktionslösung.

Die Untersuchung der reinen Isomeren zeigte, daß die Verbindungen relativ stabil sind und unter den thermischen Bedingungen der NBS-Bromierung weder Isomerisierungen (Epimerisierung, 1,3-Allylverschiebung), noch nennenswerte Zersetzung eingeht. Dies ist insofern bemerkenswert, als das strukturähnliche Dibromid 25 schon bei Raumtemperatur in das thermodynamisch stabilere 26 umlagert (40).

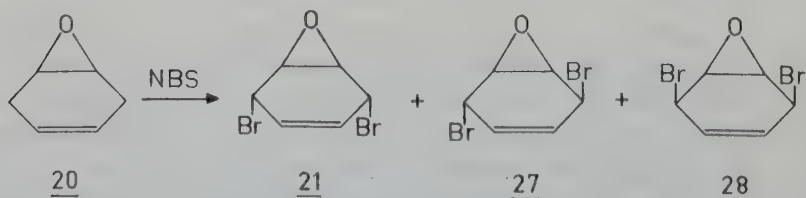


Wesentlich instabiler als die kristallinen Epoxidibromide sind jedoch die nicht kristallisierbaren Nebenprodukte der

Allylbromierung. Versuche, durch Destillation des Rückstandes der Mutterlauge noch weiteres Produkt zu isolieren, mußten abgebrochen werden, da es des öfteren durch geringfügige Überhitzung des Destillationssumpfes zu unkontrollierbarer, heftiger Zersetzung unter Freisetzung von Bromwasserstoff und Zerstörung der Apparatur kam.

Da bei der Bromierung von 20 das Auftreten von freiem Brom beobachtet wurde (gebildet aus NBS und darin zwangsläufig enthaltenem Wasser^{*}) und Erhitzen der dabei gewonnenen Dibromide mit Brom in CCl_4 zu deren Zersetzung führte, konnte man von einer Entfernung des Broms durch Einblasen von Ethylen und kontinuierlichem azeotropem Abdestillieren des im NBS enthaltenen Wassers eine Ausbeutesteigerung erwarten. Tatsächlich ließ sich dadurch die Ausbeute an kristallinem Material auf 42-53 % steigern, so daß bei zwei-molarem Ansatz Epoxid 20 ca. ein mol Dibromide gewonnen werden konnten.

Eingehende $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen des Gemisches in C_6D_6 als Lösungsmittel ließen neben $(1\alpha, 2\alpha, 5\beta, 6\alpha)$ -2,5-Dibrom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (27) (56%, Schmp. 118°C) und $(1\alpha, 2\alpha, 5\alpha, 6\alpha)$ -2,5-Dibrom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (21) (ca. 40 %, Schmp. 98°C) noch 4 % des bislang übersehenen Isomeren $(1\alpha, 2\beta, 5\beta, 6\alpha)$ -2,5-Dibrom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (28) (Schmp. 132°C) erkennen; letzteres konnte durch fraktionierte Kristallisation rein isoliert werden.



* Da nur NBS aktiv ist, das schnell aus wäßriger Lösung gefällt wurde, ist ein gewisser Wassergehalt, der auch durch Trocknung über P_2O_5 nicht restlos beseitigt werden kann, unvermeidbar.

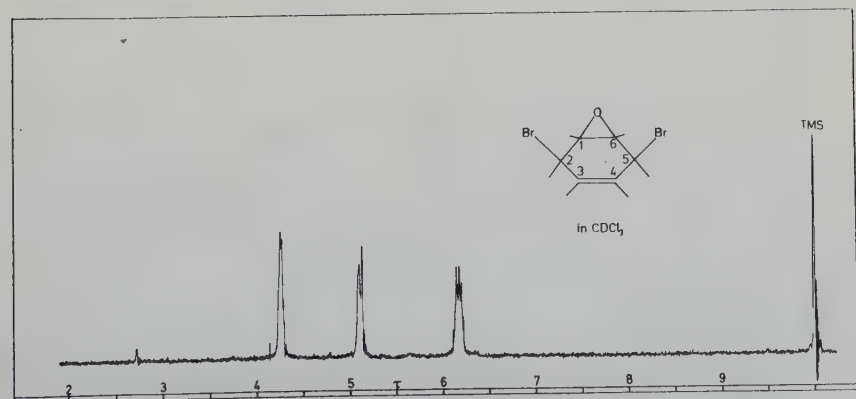
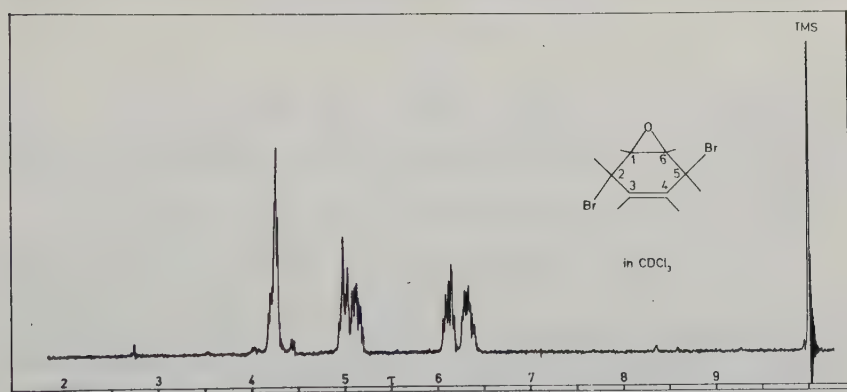
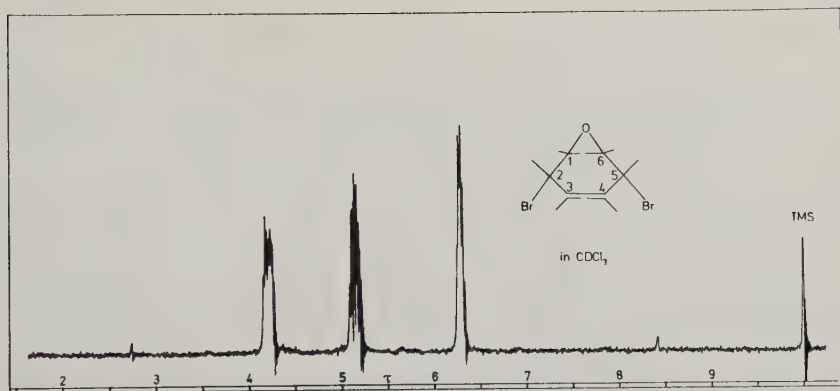


Abb. 1, 2 und 3: 60 MHz ^1H -NMR-Spektren von 21, 27 und 28

Abb. 1: $^1\text{H-NMR}$ von 21 (CDCl_3): $\tau = 4.20$ (mc, 3,4-H), 5.14 (mc, 2,5-H), 6.29 (mc, 1,6-H).

Abb. 3: $^1\text{H-NMR}$ von 28 (CDCl_3): $\tau = 4.23$ (mc, 3,4-H), 5.07 (mc, 2,5-H), 6.17 (mc, 1,6-H).

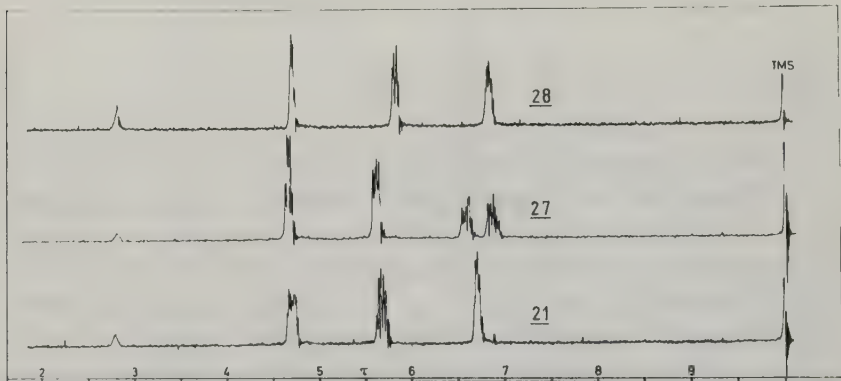


Abb. 4: 60 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 21, 27 und 28 in C_6D_6

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Isomeren 21, 27 und 28 zeigen schmale Multipletts im erwarteten Bereich. Die Struktur von 27 folgt aus der fehlenden Symmetrie des Spektrums und der Linienzahl des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums. Eine Zuordnung der Strukturen 21 und 28 ist anhand spektroskopischer Daten nicht mit letzter Sicherheit zu treffen.

Eine sorgfältige Analyse des 270 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von 27 zeigt, daß die Kopplungen $J_{1,2}$ und $J_{5,6}$ 1.7 bzw. 3.6 Hz betragen. Der (bei ebener Anordnung des Basissechsecks) an Modellen gemessene Diederwinkel $\angle \text{C}_1\text{-H}_1/\text{C}_2\text{-H}_2$ von 90° läßt sich besser mit der Kopplung von 1.7 Hz vereinbaren als der Diederwinkel $\angle \text{C}_5\text{-H}_5/\text{C}_6\text{-H}_6$ von 30° , dem wohl die Kopplung von mit 3.6 Hz zugeordnet werden muß*.

* Die Tatsache, daß 4,5-Epoxi-3,3,6,6-tetramethylcyclohexen bei der Reaktion mit Persäuren (41) (ebenso wie die Dibromide 21, 27 und 28) ausschließlich das cis-Diepoxid

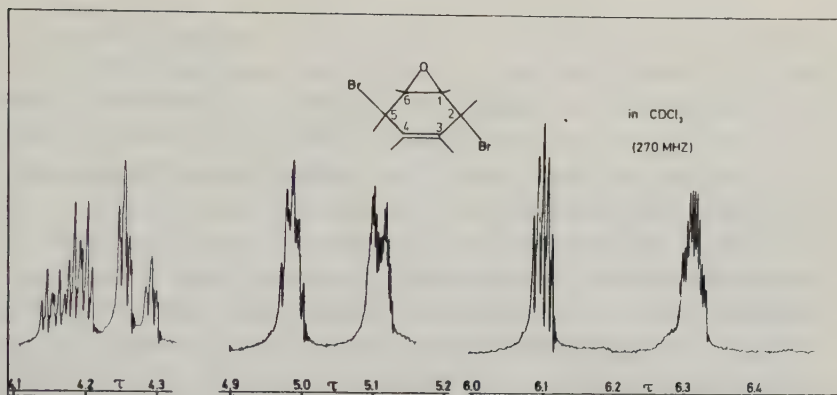


Abb. 5: 270 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 27

$\tau = 4.17$ (mc, $J_{4,5} = 4.8$ Hz, $J_{4,6} = 1.9$ Hz, 4-H), 4.27 (mc, $J_{3,4} = 10.5$ Hz, $J_{3,5} = 0.8$ Hz, 3-H), 4.99 (mc, $J_{2,3} = 1.8$ Hz, $J_{2,4} = 1.9$ Hz, $J_{2,5} = 1.8$ Hz, $J_{2,6} = 0$ Hz, 2-H), 5.11 (mc, $J_{5,6} = 1.7$ Hz, 5-H), 6.10 (mc, 6-H), 6.32 (mc, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, $J_{1,3} = 1.8$ Hz, $J_{1,5} = 0.8$ Hz, $J_{1,6} = 3.6$ Hz, 1-H).

(Fortsetzung der Fußnote von S. 12)

ergibt, wird auf eine (zur Vermeidung von ekliptischen gauche-Wechselwirkungen) nach "innen" gefalteten Konformation zurückgeführt, bei der der Angriff der Persäure von der "konvexen" Seite des Moleküls her durch die quasi-axialen Methylgruppen erschwert wird. Nimmt man für die Dibromide 21, 27 und 28 eine ähnliche Konformation an, ist der Diederwinkel $\angle \text{C}_1\text{-H}_1/\text{C}_2\text{-H}_2$ im Modell von 27 in Wirklichkeit kleiner, der Diederwinkel $\angle \text{C}_5\text{-H}_5/\text{C}_6\text{-H}_6$ in Wirklichkeit größer. Die gemessenen Kopplungskonstanten sind dann im Erwartungsbereich einer auf die Kopplung von α -ständigen Protonen mit Oxiranprotonen zugeschnittenen Karplusgleichung (42), wenn man in Betracht zieht, daß diese Kopplungskonstanten durch den induktiven Effekt der Bromatome vermindert werden (43), und daß die Konformation von 27 nicht starr und damit die Diederwinkel nicht unveränderlich sind.

Überträgt man diese Beobachtungen auf die beiden Isomeren 21 und 28, erwartet man für die Epoxid-Protonen von 28 ein schmäleres Multiplett als für 21 (s. Fußnote S.12); demnach würde dem Isomeren mit dem Schmelzpunkt 98°C die Struktur 21, dem Isomeren mit dem Schmelzpunkt 132°C die Struktur 28 zukommen. Diese Zuordnung deckt sich mit der Erwartung, daß 21 aus sterischen Gründen bevorzugt gebildet werden sollte und daß die Verbindung mit dem höherem Dipolmoment 28 auch den höheren Schmelzpunkt und die deutlich geringere Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln besitzt. Bestätigt wurde diese Strukturzuordnung durch die folgenden Reaktionsschritte (s.Kapitel 2.1.3.).

2.1.3. Darstellung von 22a

Das reine Isomere mit der vorläufigen Strukturzuordnung 21 liefert nach Umsetzung mit Kaliumpermanganat in wasserhaltigem Aceton in 40 % Ausbeute (bezogen auf umgesetztes 21) ein kristallines Produkt, dem laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine symmetrische Struktur zukommt.

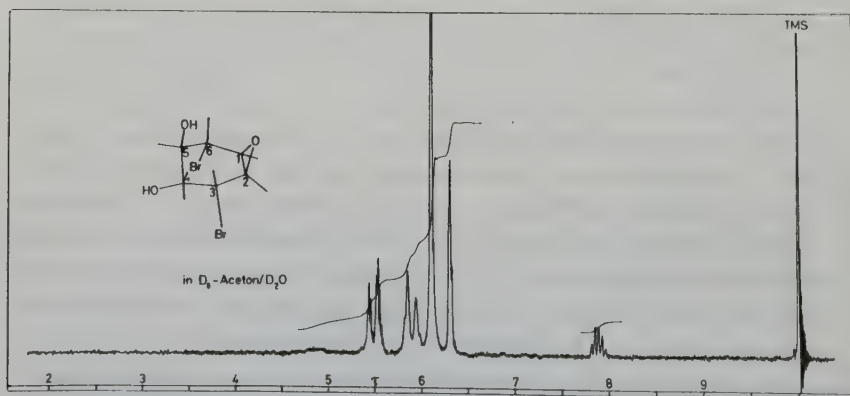
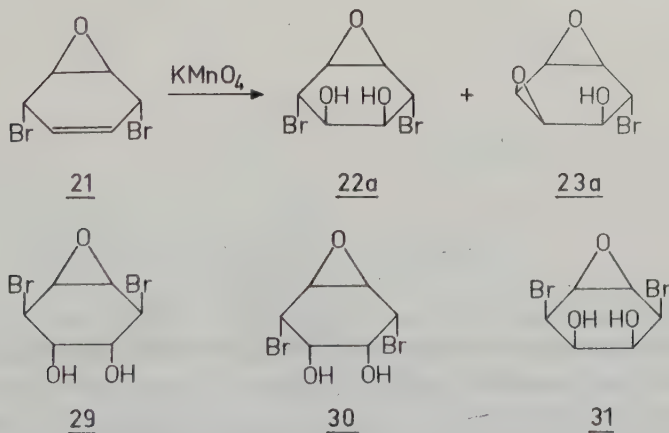


Abb. 6 : 60 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 22a

$\tau = 5.50$ (m, $J_{3,4} = 5.1$ Hz, 4,5-H), 5.90 (m, 3,6-H), 6.30 (mc, 1,2-H).

Durch Verwendung von Ethanol oder Methanol als Lösungsmittel kann man die Ausbeute auf 66 % steigern.

Dem 360 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 22a ist zu entnehmen, daß $J_{1,6}$ ($J_{2,3}$) kleiner als 1 Hz ist, was wie bei 21 für eine anti-Stellung der Bromatome gegenüber dem Epoxidring spricht (s.o.). Da aber zu dem betreffenden Zeitpunkt keine Derivate mit syn-Stellung der Bromatome zur Verfügung standen, konnten die Alternativ-Strukturen 29, 30 und 31 nicht ausgeschlossen werden.



Eine Unterscheidung zwischen cis- und trans-Stellung der Hydroxigruppen relativ zu den Bromatomen ist mit Hilfe der Kopplungskonstanten $J_{3,4}$ ($J_{5,6}$) nicht mit Sicherheit zu treffen, wenn auch der Wert von 5.1 Hz eher mit einer trans-Stellung vereinbar ist (die cis-Kopplung im Cyclohexanring beträgt nur 3 - 4 Hz (s. auch S.64).

Die Ergebnisse der C,H,Br-Analyse und des Massenspektrums sind in guter Übereinstimmung mit dem Reaktionsprodukt 22a. Die getroffene Strukturzuordnung wird durch seine Folgechemie zweifelsfrei bewiesen. 27 und 28 reagieren mit Permanganat sehr viel

langsamer, so daß in einem Gemisch aller drei Dibromide durch Umsetzung mit Kaliumpermanganat 21 nahezu selektiv hydroxyliert und auf die zeitraubende und schwer reproduzierbare Trennung der Dibromide mithin verzichtet werden kann. Bei Einsatz eines 65 : 32 : 3 - Gemisches von 21, 27 und 28 beträgt die auf den Gesamtverbrauch an allen Dibromiden bezogene Ausbeute 50 - 55 %.

Neben 22a ließen sich je nach Bedingungen bis zu 16 % eines Produktes (Schmp. 98°C) gewinnen, dem aufgrund seiner Zusammensetzung (C₈H₈BrO), der spektralen Daten und seiner Folgechemie die unsymmetrische Struktur 23a zukommt.

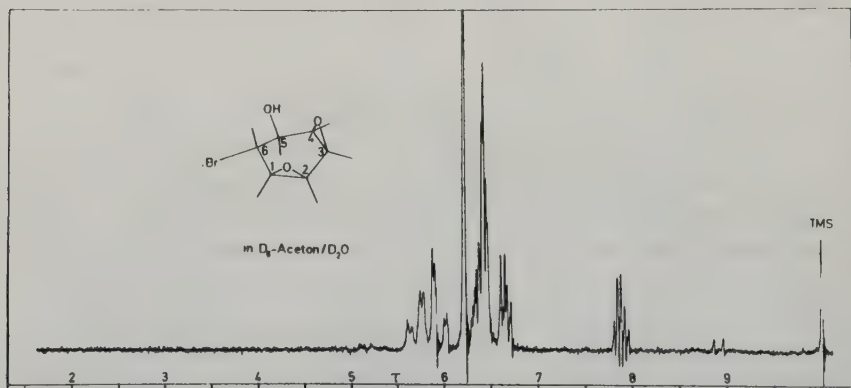
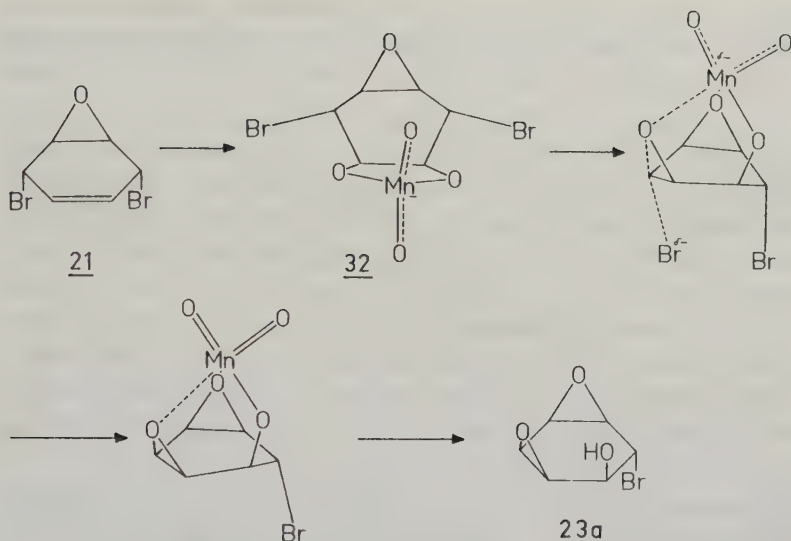


Abb. 7: 60 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 23a

360 MHz ¹H-NMR: τ = 5.80 (dd, J_{5,6} = 7.9 Hz, 5-H), 6.04 (dd, J_{1,6} = 2.3 Hz, 6-H), 6.43 (dd, J_{3,4} = 4 Hz, 3-H), 6.51 (dd, J_{2,3} = 2.9 Hz, 2-H), 6.55 (dd, J_{1,2} = 3.8 Hz, 1-H), 6.73 (dd, J_{4,5} = 2.5 Hz, 4-H).

Durch Doppelresonanzexperimente konnte eine vollständige Zuordnung der Signale erreicht werden. (Zu Fragen der Konformation von 23a s.a. S.64.)

Kontrollexperimente zeigen, daß 22a unter den Darstellungsbedingungen kein HBr eliminiert. 23a muß deshalb direkt aus dem cyclischen Manganester 32 entstehen:



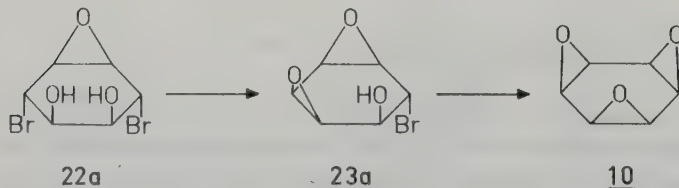
2.1.4. Reaktion 22a $\longrightarrow$ 23a $\longrightarrow$ 10

Die üblichen Methoden zum Epoxidringschluß mit Alkalihydroxid oder Alkalimethylat in Wasser bzw. Methanol schienen für den zweifachen Ringschluß ungeeignet, da zu erwarten war, daß das entstehende cis-Benzoltrioxid 10 durch überschüssige Base leicht nucleophil angegriffen würde (geringe sterische Hinderung der planaren Molekülunterseite). So wurde nach einer Base gesucht, deren pK-Wert gerade ausreicht, um im Gleichgewicht aus den (durch -I-Substituenten relativ aciden) Alkoholen 22a oder 23a noch ein Anion zu erzeugen und nach einem Lösungsmittel, das 22a, 23a und auch die zur Base konjugierte Säure, nicht aber die Base selbst gut zu lösen vermag. Die Wahl fiel auf das System Mono-Natriumglykollat/Tetrahydrofuran. Das Glykollatanion hat einen pK-Wert von 14.2 (44). Es ist damit deutlich weniger basisch als das Hydroxidion;

das Natriumsalz des Glykolls läßt sich also durch Neutralisieren von Glykoll mit Natriumhydroxid und Trocknen im Vakuum als staubfeines Pulver erhalten.

Umsetzung von 22a mit dieser Base (2 Äquivalente) in wasserfreiem THF führte in 93 % Ausbeute zu einem Produkt (Schmp. 240°C Zers.) mit hoher Kristallisationsneigung, für welches die Struktur des cis-Benzoltrioxids 10 bewiesen wurde. Als besonders vorteilhaft bei der Synthese erwies sich die Tatsache, daß 10 in THF schwerlöslich ist und so einer Weiterreaktion mit überschüssiger Base entzogen wird. Zusatz von Aluminiumoxid zur Reaktionsmischung und Eluieren des Festproduktes mit Methylenchlorid erleichtert die Aufarbeitung; ohne diesen Zusatz ist das Festprodukt oft schmierig und nur schlecht extrahierbar.

Bei Einsatz von nur 1 mol Natriumglykollat ließen sich neben dem Ausgangsprodukt und 10 noch 48 % 23a gewinnen;



folglich sind die Reaktionen 22a $\longrightarrow$ 23a und 23a $\longrightarrow$ 10 ungefähr gleich schnell. Es ist damit anzunehmen, daß nicht nur in 22a, sondern auch in 23a (bzw. dessen Anion) Konformere mit quasi-diaxialer Stellung der vicinalen OH und Br in beträchtlichem Maße am Konformerengleichgewicht beteiligt sind (s.S.65).

2.1.5. Struktur und Eigenschaften von 10

10 kristallisiert in schön ausgeprägten Quadern und sublimiert schon unterhalb des Schmelzpunktes, wobei es sich teilweise

zersetzt. 10 ist löslich in Wasser, Chloroform, Methylenchlorid, Methanol, Acetonitril, Ethanol und Aceton; wenig löslich in Benzol, THF, Ether und nahezu unlöslich in CCl_4 oder Petrol-ether.

Unter Elektronenbeschuß im Massenspektrometer zeigt 10 ein für Epoxide normales Verhalten; bei 70 eV-Beschuß ist der M^+ -Peak nur sehr schwach, erst bei kleinerer Anregungsenergie (17 eV) tritt das Molekülion stärker in Erscheinung.

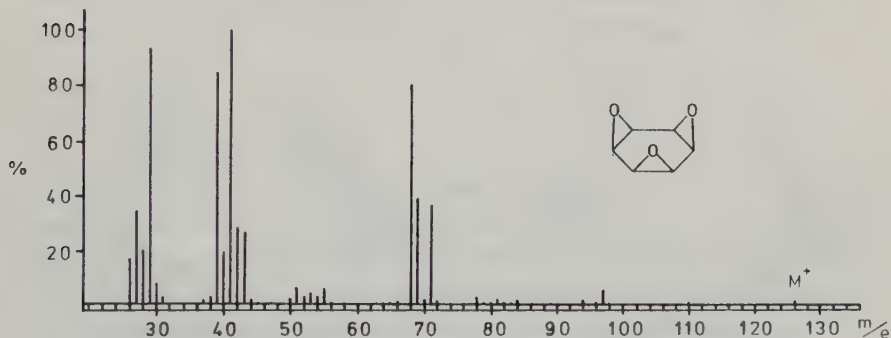


Abb. 8: 70 eV MS-Spektrum von 10

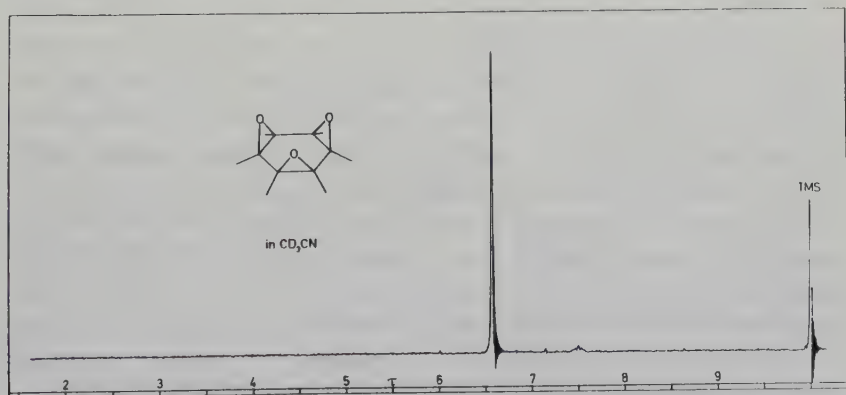
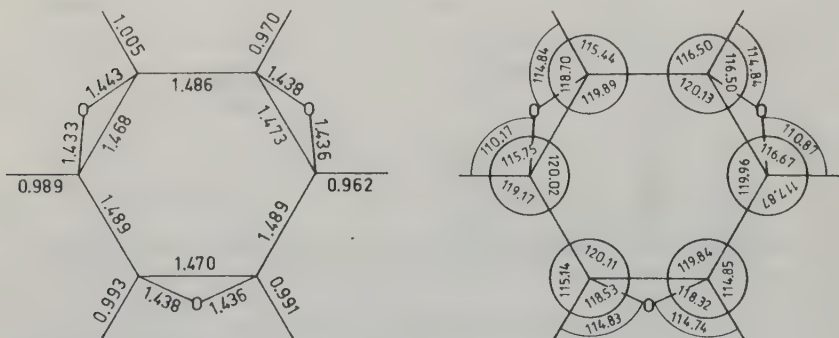


Abb. 9: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 10

$\tau = 6.62$ (s).

Das ^1H - bzw. ^{13}C -NMR-Signal ($\delta = 46.2$ ppm) liegt jeweils im für Epoxide erwarteten Bereich.

Detaillierte Strukturinformation ergab die Röntgenstrukturanalyse an einem zur Kugel geschliffenen Einkristall mit 0.35 mm Durchmesser. 10 kristallisiert in der Raumgruppe Pbcu mit orthorhombischer Kristallsymmetrie und den Elementarzellenabmessungen 9.169 ± 0.004 Å, 10.325 ± 0.006 Å und 10.892 ± 0.006 Å mit 8 Molekülen in der Zelle. Die experimentelle Dichte von 1.62 g/cm³ stimmt gut mit der theoretischen Dichte von 1.61 g/cm³ überein (W.LITKE und U.DRÜCK (45)).



Bindungslängen in Å bzw. Bindungswinkel in grad von 10

Den Strukturdaten entnimmt man, daß 10 innerhalb der Wirkungsgrenze von Gitterkräften planar gebaut ist. Sowohl die Wasserstoffatome, als auch die Kohlenstoffatome liegen jeweils weitgehend in einer Ebene; die Ebenen der kleinsten Fehlerquadrate von Wasserstoffatomen und Kohlenstoffatomen und die Ebene durch die Sauerstoffatome sind nahezu parallel. Da die Gitterumgebung der Moleküle und die Moleküle selbst keine gemeinsame Symmetrie aufweisen, sind die Gitterkräfte auf alle Atome verschieden, die Abweichungen der Atomlagen von idealer Symmetrie damit unregelmäßig. Die Entfernung der Sauerstoff- (2.818 Å) und der Wasserstoff-Atome untereinander entsprechen ziemlich genau der Summe der jeweiligen van der Waals-Radien.

Aus den Bindungswinkeln $\angle \text{C-C-H}$ errechnet sich eine $\text{sp}^{2.24}$ -

Hybridisierung der C-Atome; aus der ^{13}C -H-Kopplung von 182 Hz würde sich, bei Berücksichtigung der Polarität der C-O-Bindung, eine $\text{sp}^{2.19}$ -Hybridisierung errechnen (46). Die Bindungslängen von 1.48 Å sind in guter Übereinstimmung mit Erwartungswerten für $\text{C}_{\text{sp}^2} - \text{C}_{\text{sp}^2}$ - Einfachbindungen.

Mit der räumlichen Nähe der Heteroatome in 10 eventuell zusammenhängende Effekte, z.B. Beeinflussung von Ionisationspotentialen, sollten photoelektronenspektroskopisch messbar sein. Untersuchungen an 10 werden von E. HEILBRONNER (47) durchgeführt; die Auswertung ist noch nicht abgeschlossen.

2.1.6. Äquilibrierung der Dibromide 21, 27 und 28

Im Hinblick auf die für 10 vorgesehenen präparativen Anwendungen war die in der Bromierungsstufe 20 → 21 verursachte Ausbeutebeschränkung abträglich. Es wurde deshalb nach Möglichkeiten gesucht, entweder die Bildung von 21 relativ zu 27 / 28 zu begünstigen oder nachträglich 27 / 28 in 21 umzuwandeln. Der zweite Weg war erfolgreich. Zwar sind die Dibromide 21, 27 und 28 nicht wie 25 und 26 thermisch ineinander umwandelbar, doch erfolgt in Gegenwart eines geeigneten Tetraalkylammoniumbromids je nach Lösungsmittel eine mehr oder weniger schnelle Gleichgewichtseinstellung. Durch Schichtchromatographische Trennung (28 von 21 / 27) und ^1H -NMR-spektroskopisch (21 / 27) ergeben sich folgende Gleichgewichtsverhältnisse:

Isomerisierungsgleichgewichte der Dibromide 21, 27 und 28

Lösungsmittel	CCl_4	CH_2Cl_2	CH_3CN
% <u>21</u>	38.0	24.5	22.6
% <u>27</u>	57.7	54.6	47.0
% <u>28</u>	4.3	20.9	30.4

Zur Gewinnung von 21 eignet sich eine Isomerisierung in CCl_4 . Durch Entfernung des Katalysators und Einengen, wobei ein Teil von 27 kristallisiert, läßt sich ein Gemisch erhalten, das neben ca. 66 % 21 noch ca. 27 % 27 und ca. 7 % 28 enthält und

ohne weitere Auftrennung zur Hydroxilierung eingesetzt werden kann (s.S.15).

Zusammensetzung einer an 21, 27 und 28 gesättigten Lösung in g / l Lösungsmittel bei 22°C

	Cyclohexan	CCl ₄	CH ₂ Cl ₂ (-65°C)	CH ₃ OH
<u>21</u>	21.5	188.4	78.5	61.4
<u>27</u>	7.0	75.9	18.6	33.3
<u>28</u>	1.5	22.4	37.2	32.0

21 läßt sich aus diesem Gemisch durch selektive Kristallisation von 27 bei -65°C in Methylenchlorid und Umkristallisieren des in Lösung gebliebenen Gemisches aus Methanol rein isolieren (ca. 56 % des im Gemisch enthaltenen 21); da aber die Isomerisierungen und Kristallisationen keine Substanzverluste verursachen*, kann durch Wiederholung der Anreicherungssequenz 21 (bzw. 27 oder 28) in nahezu quantitativer Ausbeute aus den anderen Isomeren gewonnen werden. Auf diese Weise wird die Ausbeute an 10 ausgehend von Cyclohexa-1,4-dien auf 28 - 34 % erhöht.

27 läßt sich aus einem beliebigen Isomeren durch Schmelzen desselben mit katalytischen Mengen Tetrabutylammoniumbromid und Tempern der Schmelze bei 63°C (eutektischer Punkt aller drei Isomeren) in nahezu quantitativer Ausbeute gewinnen. 27 ist also auch in kristalliner Form das thermodynamisch stabilste der drei Isomeren 21, 27 und 28.

Zur Gewinnung des bei der Allylbromierung nur in geringen Mengen erhältlichen 28 ist eine Isomerisierung in Acetonitril geeignet; von 27 und 21 läßt es sich aufgrund seiner Schwerlöslichkeit in CCl₄ oder Cyclohexan gut trennen. Aus der Mutterlauge läßt sich durch fraktionierte Kristallisation (s.o.) auch 21 gewinnen, wenn auch in etwas geringerer Ausbeute als durch Isomerisierung in CCl₄.

* Nur die Isomerisierung in CH₂Cl₂ führt nach längerer Reaktionszeit zu merklicher Zersetzung der Dibromide.

2.1.7. Synthese der zu den Dibromiden 21, 27 und 28 analogen Dichloride 33, 34 und 35

Ein gewisser Engpaß in der Synthese von 10 ist der Hydroxilierungsschritt 21 → 22a, da sich das Dibromid 21 in 90 prozentigem Methanol oder Ethanol bei der notwendigerweise tiefen Temperatur * nur beschränkt löst und daher bei einem Ansatz von 5 l nur 0.2 mol umgesetzt werden können. In der Erwartung, bei dem zu 21 analogen Dichlorid bessere Löslichkeitsverhältnisse anzutreffen, wurde dessen Synthese aus den Dibromiden 21, 27 und 28 angestrebt.

Die Problematik dieses Austausches liegt darin, daß die Reaktion $R-Br + Cl^- \rightleftharpoons R-Cl + Br^-$ eine Gleichgewichtsreaktion ist, die Chancen des annähernd quantitativen Austausches beider Bromatome durch Chloratome deshalb statistisch ungünstig sind.

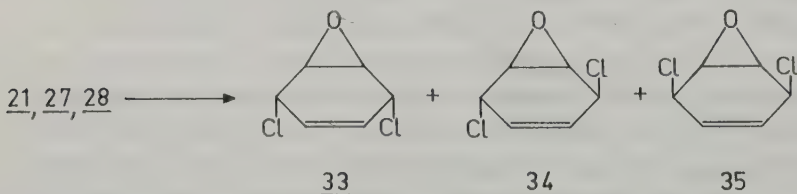
Erste Versuche in unserem Arbeitskreis mit Phasentransferreaktionen (48) ließen erkennen, daß der Austausch bei Raumtemperatur langsam verläuft und daß die Chloride mit den analogen Bromiden lückenlos Mischkristalle bilden, was eine Reinisolierung der Chloride kompliziert. Versuche, die Dichloride durch Reaktion der Dibromide mit Anionenaustauscher in Cl^- -Form zu gewinnen, brachten kein befriedigendes Ergebnis. Die Reaktion ist sehr langsam in Aceton, Methylenchlorid oder Acetonitril; es treten Zersetzungsprodukte in größerem Umfange auf.

Als optimale Methode, das Gleichgewicht 21, 27, 28 $\rightleftharpoons$ 33, 34, 35 auf die rechte Seite zu verschieben, bot sich Abdestillieren des gebildeten Dichlorids aus dem Reaktionsgemisch an. Versuche mit Tetraethylammoniumchlorid in Sulfolan (Sulfolan war das einzige Lösungsmittel, das einen geeigneten Siedepunkt hat und das niedermolekulare Tetraalkylammoniumsalze gut löst) überzeugten nicht; das Volumen an Lösungsmittel und Ammoniumsalz ist so groß, daß die gebildeten Dichlo-

* Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur nimmt die Ausbeute deutlich ab.

ride einen zu kleinen Partialdruck haben, um ohne nennenswerte Zersetzung in befriedigender Ausbeute überdestilliert werden zu können. Tetrakis-(β -chloroethyl)-ammoniumchlorid, ein Ammoniumsalz, das im Verhältnis zu seinem Gehalt an austauschbarem Chlor ein kleines Molgewicht besitzt, ist wegen zu geringer Löslichkeit in Sulfolan (und erst recht in HMPT) nicht brauchbar.

Das bislang nicht beschriebene Tetrakis-(γ -chlorpropyl)-ammoniumchlorid 36 hat diesen Nachteil nicht. Die Reaktion mit diesem Salz lieferte brauchbare Ausbeuten an 33, 34 und 35. Als noch vorteilhafter erwies sich ein Gemisch von 1,2,4-Tris-(chloromethyl)-benzol (49) und Tetrabutylammoniumchlorid. Bei dieser Reaktion konnten 90 % der Theorie an rohen Dichloriden kristallin gewonnen werden.



Ein weiteres Problem brachte die Abtrennung bromhaltiger Substanz mit sich. Die Reaktion der Dichloride mit Silbernitrat in Methanol ist selbst in größerer Konzentration relativ langsam, die der Dibromide indes auch in hoher Verdünnung rasch*. Nach Umsetzung des Rohproduktes mit Silbernitrat (in auf Bromgehalt berechneter Menge) und chromatographischer Abtrennung der entstandenen Alkohole konnten die Dichloride in 83 % Gesamtausbeute analysenrein erhalten werden. Die Trennung der drei Dichloride 33, 34 und 35 erfolgte, bei gleichartigem Löslichkeitsverhalten, analog der Trennung der Dibromide.

* Damit war gleichzeitig eine Möglichkeit gegeben, ohne Verbrennung der Substanz eine brauchbare Brom/Chlor-Bestimmung durchzuführen.

Die Kristallformen entsprechender Isomerer gleichen sich, die Schmelzpunkte der Dichloride liegen jeweils 10 - 13°C tiefer als die der entsprechenden Dibromide; die (molare) Löslichkeit des Dichlorids 33 in 90 prozentig-wäßrigem Methanol ist ca. dreimal größer als die des analogen Dibromids 21.

Die ^1H -NMR-Spektren der beiden symmetrischen Dichloride sind bezüglich der Multipllettstrukturen denen der Dibromide zum Verwechseln ähnlich, nur die chemischen Verschiebungen sind etwas unterschiedlich.

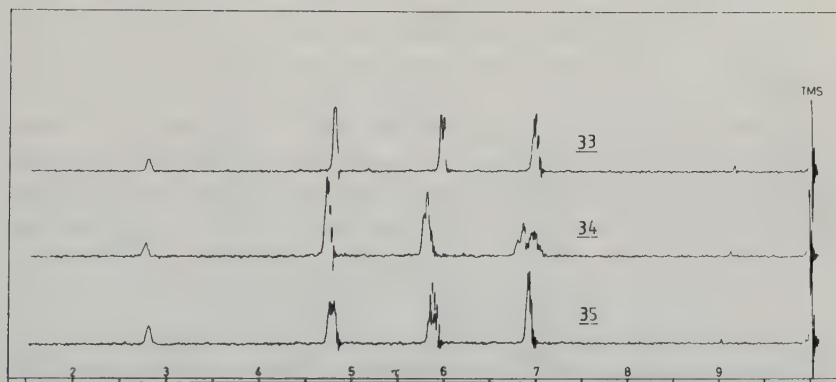


Abb. 10 : 60 MHz ^1H -NMR-Spektren von 33, 34 und 35 in C_6D_6

Auch die Äquilibrierungsgleichgewichte in verschiedenen Lösungsmitteln scheinen nach orientierenden Versuchen denen der Dibromide zu gleichen. Offenbar ist aber hier die cis-Anordnung des Halogens zum Oxiransauerstoff stärker bevorzugt als bei den Dibromiden. Aus der eutektischen Schmelze aller Dichloride (Schmp. 36°C) mit katalytischen Mengen Tetrabutylammoniumchlorid kristallisiert auch hier, allerdings viel langsamer, das (1 α ,2 α ,5 β ,6 α)-Isomere 34. Es fällt jedoch auf, daß dabei (und auch bei Isomerisierungen in Lösung) stärkere Zersetzung auftritt, sodaß der Vorteil der höheren Löslichkeit für die Synthese von 10 durch den Aufwand seiner Herstellung, die un-

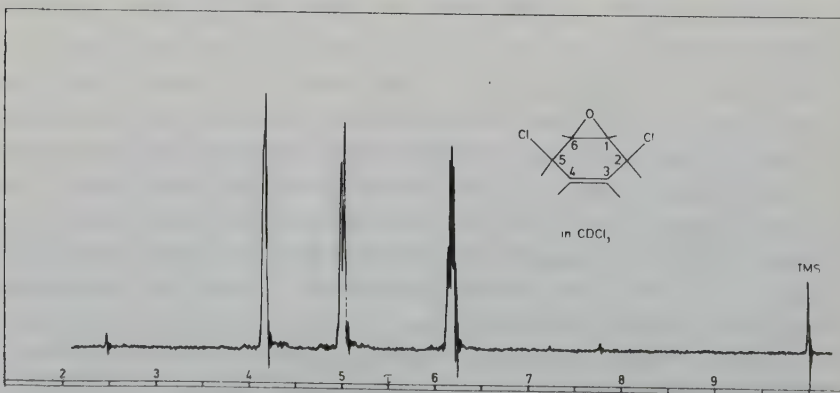
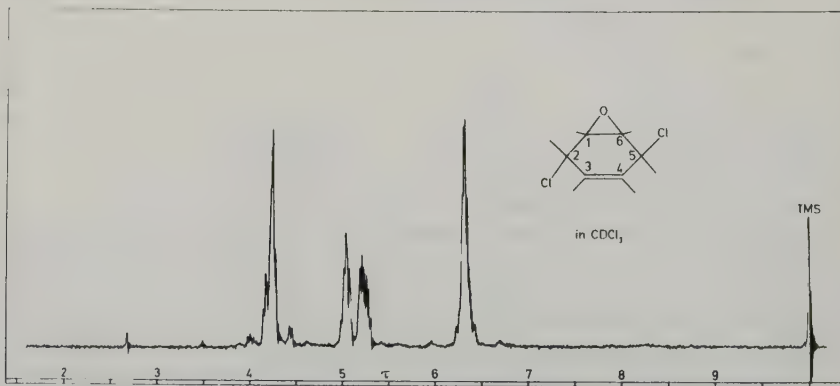
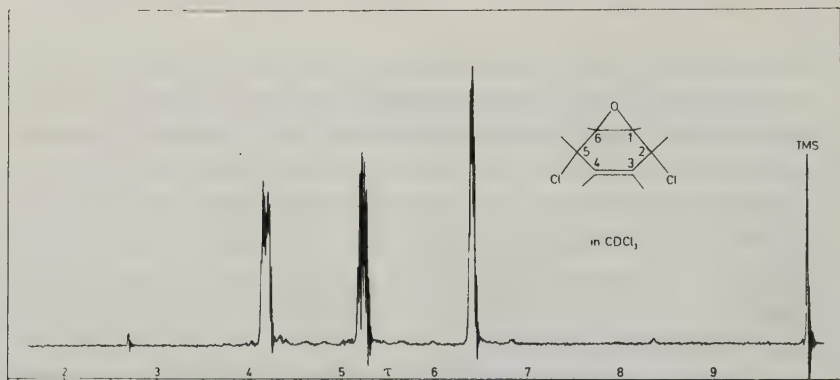


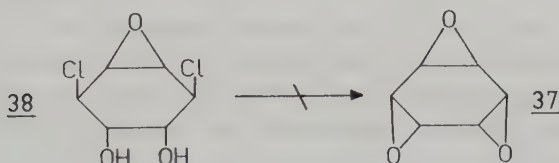
Abb. 11, 12, und 13: 60 MHz ^1H -NMR-Spektren von 33, 34 und 35

Abb. 11: $^1\text{H-NMR}$ von 33 (CDCl_3): $\tau = 4.19$ (mc, 3,4-H), 5.24 (mc, 2,5-H), 6.41 (mc, 1,6-H).

Abb. 12: $^1\text{H-NMR}$ von 34 ($\text{CDCl}_3/360 \text{ MHz}$): $\tau = 4.18$ (mc, $J_{4,5} = 2 \text{ Hz}$, $J_{4,6} = 2 \text{ Hz}$, 4-H), 4.31 (mc, $J_{3,4} = 10.5 \text{ Hz}$, $J_{3,5} = 2 \text{ Hz}$, 3-H), 5.06 (mc, $J_{2,3} = 4.5 \text{ Hz}$, $J_{2,4} = 1 \text{ Hz}$, $J_{2,5} = 2 \text{ Hz}$, $J_{2,6} = 1 \text{ Hz}$, 2-H), 5.24 (mc, $J_{5,6} = 2 \text{ Hz}$, 5-H), 6.29 (mc, 6-H), 6.35 (mc, $J_{1,2} = 1.5 \text{ Hz}$, $J_{1,3} = 2 \text{ Hz}$, $J_{1,5} = 1 \text{ Hz}$, $J_{1,6} = 5 \text{ Hz}$, 1-H).

Abb. 13: $^1\text{H-NMR}$ von 35 (CDCl_3): $\tau = 4.17$ (mc, 3,4-H), 5.02 (mc, 2,5-H), 6.18 (mc, 1,6-H).

günstigere Lage des Äquilibrierungsgleichgewichts und die teilweise Zersetzung bei der Äquilibrierung mehr als aufgehoben wird. Als alternative Vorstufe für 10 sind sie deshalb nicht von Interesse. Zudem könnte man in Analogie zu Befunden von R.KELLER (48) - trans-Benzoltrioxid 37 ist nicht aus 38 darstellbar - Schwierigkeiten bei der zweifachen Eliminierung aus dem 22a entsprechenden Dichlorid erwarten:



2.1.8. Zusammenfassung der Synthese des cis-Benzoltrioxids 10

Über die Reaktionsfolge 20 $\longrightarrow$ 21 $\longrightarrow$ 22a $\longrightarrow$ 23a $\longrightarrow$ 10 gelingt die Synthese des cis-Benzoltrioxids 10. Verbindung 23a läßt sich sowohl als Nebenprodukt der cis-Hydroxilierung 21 $\longrightarrow$ 22a als auch durch kontrollierte Umsetzung von 22a mit Base erhalten.

Die bei der NBS-Bromierung entstehenden stereoisomeren Dibro-

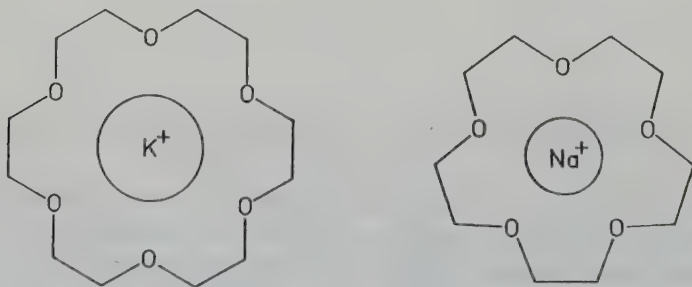
mide 21, 27 und 28 können mit Hilfe eines Tetraalkylammoniumbromids äquilibriert und das gewünschte Dibromid 21 dem Gleichgewicht entzogen werden. Die Gesamtausbeute an 10 (ausgehend von Benzol) kann dadurch auf ca. 18 - 24 % gebracht werden. Ausgehend von 21, 27 und 28 gelingt auch die Synthese der analogen Dichloride 33, 34 und 35 durch Abdestillieren aus einem Gleichgewichtssystem. Zur alternativen Synthese von 10 sind sie aus mehreren Gründen ungeeignet.

Die spektralen Daten von 10 zeigen keine Besonderheiten. Die Röntgenstrukturanalyse weist 10 als Molekül mit planarem Basissechseck aus.

2.2. Alkali- und Erdalkali-Metallkomplexe des cis-Benzoltrioxids 10

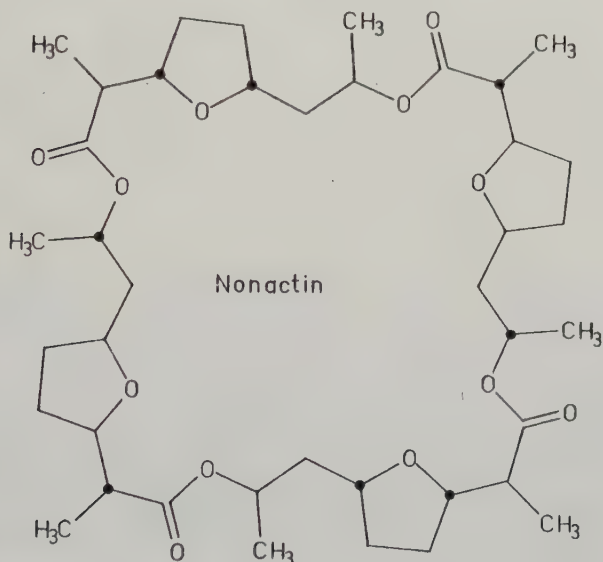
2.2.1. Einleitung

Als hervorstechende Eigenschaft der Alkali- und Erdalkali-Metalle galt lange Zeit ihr Unvermögen, stabile Komplexe mit ungeladenen Liganden zu bilden. PEDERSEN (50) gelang erstmals die Darstellung von Komplexen makrocyclischer Polyether, die auch in Lösung noch z.T. beträchtliche Stabilität aufweisen.



In der Folge setzte eine intensive Erforschung dieses Gebietes ein, nicht zuletzt deshalb, weil einige natürliche Anti-

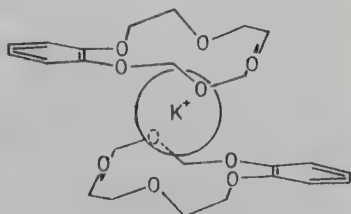
biotika als Komplexbildner für Alkali-Ionen erkannt wurden, die den Transport von Na^+ - bzw. K^+ -Ionen durch biologische Membranen beschleunigen (51).

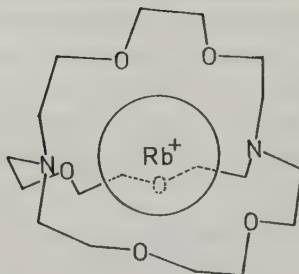
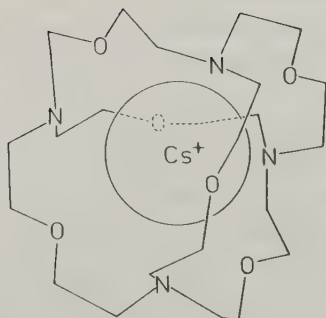


Von J.M.LEHN wurden erstmals Komplexe bi- (52) und tri-cyclischer (53) Polyether dargestellt, wobei 39 der stabilste bislang bekannte Komplex des Cäsiums ist und durch seine hohe Symmetrie (nach Auffassung der Autoren) das ästhetische Empfinden (zumindest des Chemikers) anspricht.

Komplexe mit zwei makrocyclischen Liganden konnten röntgenographisch charakterisiert werden (54).

Das Gerüst von 10 weist drei Sauerstoffatome auf, die jeweils im Abstand des zweifachen von der





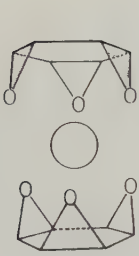
39

Waals-Radius voneinander starr fixiert sind, ein Tatbestand, der erwarten läßt, daß für Metallkomplexierung ein günstiger Entropiefaktor gegeben ist. Die geringere Basizität von Epoxiden im Vergleich zu ungespannten Ethern (55) sollte sich allerdings in einem geringerem Enthalpietherm für die Bildung solcher Komplexe niederschlagen, so daß die Frage, ob 10 noch in der Lage ist, Metallkomplexe zu bilden, und ob diese dann mit Kronenetherkomplexen vergleichbare Stabilität aufweisen, berechtigt schien.

2.2.2. Geometrische Voraussetzungen der Komplexbildung von 10

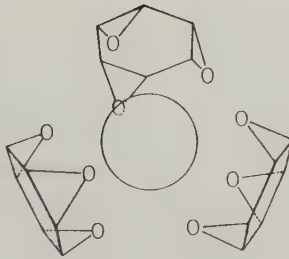
Der O-O-Abstand des cis-Benzoltrioxids 10 beträgt 2,818 Å (gemittelt (45)); unter der Annahme, daß dieser van der Waals-Radius auch den intermolekularen O-O-Abstand nach unten begrenzt und den Abstand zum Kation festlegt, läßt sich errechnen, wie groß das Kation mindestens sein muß, um eine gegebene Zahl von cis-Benzoltrioxidmolekeln zu koordinieren. Die dabei zugrunde gelegten Geometrien und die zugehörigen Koordinationspolyeder sind nachstehend dargestellt.

Die ermittelten Grenz-Ionenradien basieren auf der Voraussetzung, daß das Anion keine Koordinationsstelle besetzt, eine Voraussetzung, die für keines der verwendeten Anionen notwendiger-



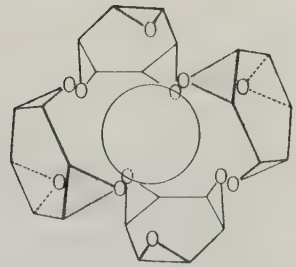
40

$R = 0.584 \text{ \AA}$
 D_{3d} -Symmetrie



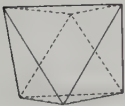
41

$R = 1.211 \text{ \AA}$
 C_{3h} -Symmetrie

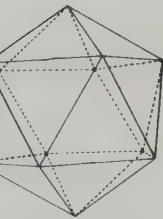
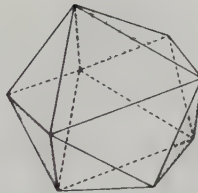


42

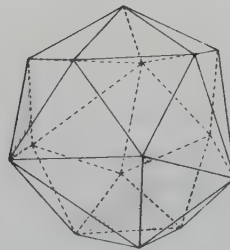
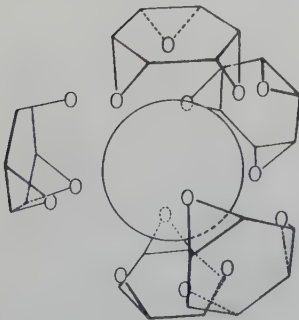
$R = 1.271 \text{ \AA}$
T-Symmetrie



Oktaeder



Ikosaeder



$n = 5$
 $R = 1.778 \text{ \AA}$
 C_{3h} -Symmetrie

weise erfüllt ist. Sogar vom Perchloration sind Beispiele zweifacher Koordination bekannt (56).

Hinzu kommt, daß die Sauerstoff-Kation-Abstände nicht nur vom Kation, sondern auch von der Art des Liganden abhängen. Die Summe von Kationradius und van der Waals-Radius des Sauerstoffs stellt meistens nur eine untere Grenze dar. Der tatsächliche Abstand kann vor allem in Komplexen mit nichtmakrocyclischen Liganden bis zu $0.3 \text{ \AA}$ über dieser Summe liegen (57), so daß es zweckmäßig erscheint, auch bei der obigen Aufstellung der "Grenz-Ionenradien" (s.S.31) mit einem Spielraum dieser Größenordnung zu rechnen.

2.2.3. Darstellung und Eigenschaften der Komplexe

Die Isolierung von Komplexen des cis-Benzoltrioxids 10 gelingt tatsächlich, wenn (i) die Löslichkeit des Salzes in dem betreffenden Lösungsmittel nicht zu hoch und nicht zu gering ist und wenn (ii) das Anion weich ist bzw. geringe Neigung zur Koordination hat; das heißt, daß das dem Komplex zugrunde liegende anorganische Salz keine zu hohe Gitterenergie aufweisen darf (58).

Als Beispiel für die Bedeutung des Punktes (i) sei erwähnt, daß aus einer Acetonlösung von 10 und Natriumperchlorat kein Komplex kristallisiert, wohl aber aus einer Essigester-Lösung. Punkt (ii) wird durch die Tatsache verdeutlicht, daß kein Fluorid-Komplex gefunden wurde; Chlorid- bzw. Bromid-Komplexe werden wahrscheinlich nur von Lithium gebildet, während Jodid- und Permanganat-Komplexe von den meisten Alkali- und Erdalkali-Metallen darstellbar sind. Komplexe mit zwei- oder mehrwertigen Anionen sind wahrscheinlich nicht existenzfähig, jedenfalls konnte mit Magnesiumsulfat, Lithiumsulfat, Natriumsulfat oder Aluminiumsulfat keine Komplexbildung beobachtet werden.

Wie gegenüber Kronenethern zeigt sowohl Magnesium als auch Lanthan gegenüber 10 vermutlich geringe Neigung zur Komplex-

bildung; weder konnte ein kristalliner Magnesium- oder Lanthan-komplex des Benzoltrioxids isoliert werden, noch konnte mithilfe der Pikratextraktionsmethode Hinweis auf eine Komplexbildung mit Magnesium erhalten werden. 10 beeinflusst nicht die Extraktion von Magnesiumpikrat aus wäßriger Lösung in eine Chloroformphase. Ob dieser Effekt wegen zu geringer Löslichkeit des Komplexes in Chloroform oder zu kleiner Komplexbildungskonstante ausbleibt, konnte hierbei nicht entschieden werden; jedenfalls läßt sich auch ^1H -kernresonanzspektroskopisch keine Komplexierung von Magnesium oder von Lanthaniden verfolgen. Der Zusatz von zwei Äquivalenten Magnesiumperchlorat zu einer Lösung von 10 in D_6 -Aceton bewirkt keine signifikante Verschiebung des ^1H -NMR-Signals, ein Zusatz von zwei Äquivalenten Europium-III-perchlorat zu einer gesättigten Lösung von 10 in Methanol ebenso wenig.

Die geringe Komplexbildungstendenz von Magnesium und Lanthaniden hängt mit der kleinen Koordinationszahl bzw. der hohen Oberflächenladungsdichte und der hohen Hydratationswärme dieser Ionen (59) zusammen.

Hydratationsenthalpien der Alkali- und Erdalkali-Metallionen

in KJ/mol

Li^+	544	Be^{2+}	2544
Na^+	433	Mg^{2+}	1979
K^+	349	Ca^{2+}	1648
Rb^+	324	Sr^{2+}	1502
Cs^+	291	Ba^{2+}	1306

Aus der Tatsache, daß selbst das Hexaquamagnesiumion noch in zweiter Koordinationssphäre stark hydratisiert ist, kann man ermessen, wie ungern dieses Ion sich in eine hydrophobe "Hülle" zwingen läßt.

Nachstehend sind die analytisch charakterisierten, sowie die nur gefällten, nicht näher charakterisierten Komplexe zusammengestellt.

	Li	Na	K	Rb	Cs	Ca	Sr	Ba
Anion								
R _{Kat}	0.60	0.95	1.33	1.48	1.69	0.99	1.13	1.35
BF ₄ ⁻	+	-	-					<u>42c</u> A 240
PF ₆ ⁻			+ W					
SCN ⁻			+ A					
Cl ⁻	+ A	-	-	-	-	-		-
ClO ₄ ⁻	<u>40a</u> A 240	+ E	-			<u>41a</u> BA 210	<u>42a</u> A 225	<u>42d</u> A 240 <u>43</u> 7:1
MnO ₄ ⁻	<u>40b</u> A 120	+ E	<u>40g</u> A 150	<u>40i</u> A 140	<u>40k</u> A	-	<u>42b</u> A 100	<u>42e</u> A
Br ⁻	<u>40c</u> A 160	-	-	-	-			-
J ⁻	<u>40d</u> A 100	<u>40e</u> A 110	<u>40f</u> DA 160	<u>40h</u> DA 180	<u>44</u> DA 1:1	+ A	+ A	+ A
Pikrat	-	<u>45</u> W 1:1+2H ₂ O	-					
JO ₄ ⁻		-	-					

Die Verbindungen kristallisieren aus:

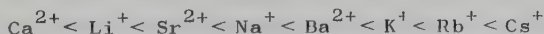
A= Aceton, E= Essigester, D= Dimethylformamid, W= Wasser, BA= tert-Butylacetat.

Die angegebene Temperatur entspricht dem ungefähren Zersetzungspunkt in grad C.

- bedeutet, daß unter variierten Bedingungen kein Komplex kristallisierte. + bedeutet, daß zwar eine Fällung auftrat, daß diese aber nicht analysiert wurde.

Aus dampfdruckosmometrischen Messungen in Methanol kann geschlossen werden, daß die Komplexbildungskonstante des Lithiumions* mit 10 sehr klein ist. Die Mischung zweier isotonischer, methanolischer Lösungen von 10 (0.1 m) bzw. Lithiumperchlorat (0.05 m) im Verhältnis 1:2 zeigte eine so kleine Verringerung der Teilchenzahl, daß nicht ausgeschlossen werden kann, daß dieser Effekt nur auf Abweichungen der Lösungen von idealem Verhalten beruht. Wenn der Effekt signifikant sein sollte, errechnet sich eine Komplexbildungskonstante $K_1 = -1.86$. Der Versuch, auf unpolare Lösungsmittel zurückzugreifen, um Konkurrenz des Lösungsmittels mit 10 um Koordinationsstellen am Lithiumion auszuschließen, scheiterte an der zu geringen Löslichkeit von 10 bzw. von dessen LiClO_4 -Komplex 40a in denselben. Es kann vermutet werden, daß zumindest die im Kristallgitter stabilen Koordinationen von 2, 3 oder 4 Molekeln 10 pro Kation 40, 41 und 42 in Lösung nicht existenzfähig sind.

Die Eigenschaften dieser Komplexe werden weitgehend durch die Natur des Anions bestimmt. Die Komplexe nucleophiler Anionen sind weniger stabil als die nicht nucleophiler Anionen; während sich z.B. der Lithiumjodid-Komplex 40d unter Lufteinwirkung schon bei Raumtemperatur relativ rasch unter Braunfärbung zersetzt, ist der Lithiumperchlorat-Komplex 40a bis ca. 240°C kurzzeitig beständig. Die Instabilität der Jodid-Komplexe entspricht dabei in etwa der Oberflächenladungsdichte des jeweiligen Kations:



* Aufgrund der Tatsache, daß Lithium als einziges der untersuchten Metalle auch in der Lage ist, mit den harten Gegenionen Br^- und Cl^- Trioxidkomplexe zu bilden, konnte man annehmen, daß es die größte Komplexbildungstendenz besitzt.

Die thermische Instabilität der Permanganat-Komplexe hängt mit der starken Oxidationskraft des Anions zusammen. Diese Komplexe zersetzen sich beim Erhitzen auf Temperaturen um $100 - 150^{\circ}\text{C}$ und sind auch teilweise bei Raumtemperatur unbeständig. Die Unbeständigkeit einiger der Permanganat-Komplexe und ihre Explosivität beim raschen Erhitzen führte in einigen Fällen zu unbefriedigenden Analysenergebnissen.

Die meisten Komplexe weisen 2:1 Stöchiometrie auf. Wahrscheinlich handelt es sich dabei - zumindest bei den Lithium-Komplexen - um die Anordnung 40 mit im Idealfalle oktaedrischer Anordnung der Sauerstoffatome und D_{3d} -Symmetrie, wie sie für den Kobalt-III-nitrat-Komplex des cis-Benzoltriimins 12p gefunden wurde (60). Größere Kationen als Li^+ würden das Oktaeder entsprechend verzerren. Bei Kationen mit einem Radius größer $0.743 \text{ \AA}$ sollte bei der Rotation der Benzoltrioxidmolekeln keine nichtbindende O-O-Abstoßung mehr im Spiel sein; allerdings wären diese Kationen dann auch in der Lage, eine Koordinationsstelle (oder sofern gegeben auch mehrere) dem Anion zu überlassen, so daß die Struktur dieser Komplexe kaum voraussehbar ist.

Von der Möglichkeit, ab Ionenradien von $1.211 \text{ \AA}$, also ab Kalium, auch mehr Trioxidmolekeln zu koordinieren, wird bei den Alkalimetallen nach bisherigen Befunden kein Gebrauch gemacht. Cäsiumjodid ist sogar nur fähig, einen 1:1-Komplex zu bilden. Offenbar ist das Cäsiumion als (relativ) weiche Lewis-Säure eher in der Lage, das leicht polarisierbare Jodidion als ein zweites Molekül der harten Base 10 zu koordinieren. Ähnliche Verhältnisse findet man bei Alkalimetall-Komplexen des Phenacylkojats; auch hier können von einigen Cäsium- und Rubidium-Salzen nur 1:1-Komplexe isoliert werden, während Salze des Kaliums 2:1-Komplexe bilden (61). Mit dem wenig koordinationsfreudigen Permanganation als Gegenion ist aber auch mit Cäsium ein 2:1-Komplex 40k darstellbar, der allerdings thermisch instabil ist und beim Erwärmen im Vakuum 10 abspaltet.

Außer Cäsiumjodid bildet noch Natriumpikrat einen 1:1-Komplex 45. Möglicherweise betätigt sich hier das Pikration als

Chelatligand unter Besetzung von zwei Koordinationsstellen (62). Eine sechste Koordinationsstelle könnte dann einem Wassermolekül zukommen. 45 weist, bedingt durch das große, lipophile und wenig symmetrische Gegenion, als einziger der isolierten Komplexe einen definierten Schmelzpunkt auf, alle anderen Verbindungen zersetzen sich beim Erhitzen unter langsamer Verkohlung.

Durch Erhöhung der Ladung des Kations kann man auch höher koordinierte Komplexe erhalten; Calciumperchlorat und 10 setzen sich in tert-Butylacetat als Lösungsmittel zu einer 3:1-Verbindung 41a um. Der Ionenradius von Calcium ist 0.99 Å. Geht man von der Annahme aus, daß alle drei Trioxidmolekeln das Kation koordinieren (eine Annahme, die aufgrund der thermischen Beständigkeit dieses Komplexes nicht unwahrscheinlich ist), liegt hier der M^{2+} -O-Abstand mindestens 0.22 Å über der Summe Ionenradius (M^{2+}) + van der Waals-Radius (O). Wenn das Perchloration noch eine oder mehrere Koordinationsstellen besetzen sollte, müßte dieser Wert noch höher angesetzt werden.

Bariumperchlorat bildet einen 4:1- und sogar einen 7:1-Komplex; der letztgenannte ist instabil und geht beim Erhitzen in den erstgenannten über, der dann bis ca. 240°C stabil ist und seine Kristallform selbst noch bei 325°C beibehält. Die Vermutung liegt nahe, daß beim 7:1-Komplex drei mol 10 nicht das Kation komplexieren, sondern nur im Kristallgitter eingebaut sind. Dies wird umso wahrscheinlicher, als die 4:1-Koordination sich auch bei anderen Komplexen wiederholt; sowohl der Bariumpermanganat-Komplex als auch die Komplexe mit Bariumtetrafluoroborat, Strontiumperchlorat und Strontiumpermanganat zeigen diese Stöchiometrie.

Nimmt man an, daß bei allen Komplexen mit 4:1-Zusammensetzung auch eine echte 4:1-Koordination existiert, ist nur eine in Bezug auf die Sauerstoffatome von 10 ikosaedrische Anordnung 42 denkbar, andere Anordnungen würden zu einem zu großen O - M^{2+} -Abstand führen. Da auch Strontium noch 4:1-Komplexe

bildet, muß der O - M²⁺-Abstand mindestens 0.14 Å größer als die Summe von van der Waals-Radius des Sauerstoffs und Pauling'schen Ionenradius sein (s.o.). Die hier charakterisierten Erdalkalimetallkomplexe stellen vermutlich die am höchsten koordinierten aller bislang dargestellten Komplexe dieser Ionen dar. Vom Barium- und Calcium-Ion ist zumindest im Kristallgitter der Titanate (63) eine 12-fache Koordination nachgewiesen; in Komplexen des Bariums ist eine 11-fache Koordination bekannt (64), eine Koordinationszahl, die keine Anordnung erlaubt, die eines geringeren Kation-Ligandenabstandes bedarf als die ikosaedrische zwölffache Koordination; letztere wurde in der Komplexchemie bislang nur an einigen Doppelnitraten des Thoriums (65) und des Cers (66) beobachtet.

Die Symmetrie (T) der Anordnung 42 ist ungewöhnlich. Das komplexe Kation ist chiral; um ein Enantiomeres in sein Spiegelbild zu überführen, wie sich für ideale ikosaedrische Geometrie berechnen läßt, muß man alle Benzoltrioxidmolekeln zugleich um 75.52° im selben Uhrzeigersinn drehen. Wenn sich die Trioxidmolekeln bei diesem Prozess nicht vom zentralen Kation entfernen, muß man selbst beim größeren Bariumion die sechs intermolekularen O - O - Abstände auf ca. 1.54 Å komprimieren, damit die Trioxidmolekeln sich aneinander vorbeidrehen können, ein Prozess, der sicher mehr als 1000 KJ/mol Aktivierungsenergie erfordern würde. Andererseits ist im Gitter eine größere Aufweitung der Koordinationssphäre ebenfalls schwierig, da nur eine Aufweitung um ca. 0.9 Å die sterische Kompression im Übergangszustand (abgesehen von intermolekularen Kräften) so weit erniedrigen würde, daß eine Racemisierung bei Raumtemperatur möglich sein könnte. Man kann deshalb annehmen, daß die Enantiomeren im Kristallgitter stabil sind. Es sind damit zwei Fälle der Enantiomerenverteilung im Kristallgitter denkbar:

- 1) Es tritt im Kristallgitter nur ein Enantiomeres auf.
- 2) Es treten beide Enantiomere (mehr oder weniger) regelmäßig auf.

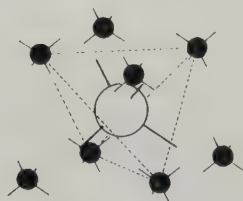
2.2.4. Überlegungen zur möglichen Kristallstruktur der 4:1-Komplexe 42a, 42b, 42c, 42d und 42e

Die aus den experimentell bestimmten Dichten der 4:1-Komplexe (Schwebemethode) berechneten Molvolumina von 42d und 42e sind größer als die Summe der Molvolumina der Ausgangsverbindungen:

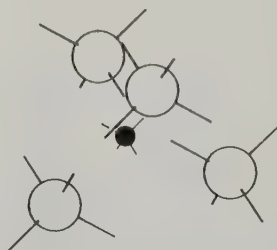
	g/cm ³)	V (ml/mol)	Σ V
<u>42a</u>	1.883	420.10	
<u>42b</u>	1.998	415.40	
<u>42c</u>	1.829	445.85	
<u>42d</u>	1.886	445.75	416.6
<u>42e</u>	2.038	431.60	411

Geht man aber davon aus, daß die Struktur dieser Komplexe 42 entspricht, muß die Packung im Kristallgitter trotzdem außerordentlich dicht sein. Behandelt man beim dichtestgepackten $\text{Sr}(\text{MnO}_4)_2$ -Komplex 42b das komplexe Kation als Kugel und das Permanganat-Anion als Tetraeder (mit den Abmessungen, die sich aus der Röntgenstrukturanalyse von $\text{Sr}(\text{MnO}_4)_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ ergeben, $\text{Mn}-\text{O}=1.605 \text{ \AA}$) und nimmt an, daß diese Komplexe im Fluorit-Gitter kristallisieren (dichteste Packung für AB_2 -Verbindungen), müßte die Kugel einen Radius von $4.29 \text{ \AA}$ besitzen. Die Entfernung der Wasserstoffatome von 10 vom Zentrum beträgt aber schon ohne Berücksichtigung von deren van der Waals-Radien ($1.2 \text{ \AA}$) $4.42 \text{ \AA}$ (bei idealer ikosaedrischer Koordination), womit klar wird, daß dieses einfache Modell die hohe Dichte der Komplexe nicht erklären kann. Mit den experimentell bestimmten Dichten ist jedoch eine tetragonale, skalenodrische Gitterstruktur in Einklang zu bringen, bei der vier Permanganationen genau in die tetraedrisch angeordneten Lücken des komplexen Kations eindringen und somit eine regelmäßige tetraedrische Koordination eingehen ($\text{Sr}-\text{Mn}=5.43 \text{ \AA}$; $\text{Ba}-\text{Cl}=5.5 \text{ \AA}$). Vier Permanganationen weisen in etwas größerem

Abstand ($\text{Sr} - \text{Mn} = 7.17 \text{ \AA}$; $\text{Ba} - \text{Cl} = 7.5 \text{ \AA}$) ungefähr in Richtung einer C-H-Bindung der jeweiligen Benzoltrioxidmolekel und bilden einen in Richtung der C-Achse gedehnten (regulären) Tetraeder, dessen Ausdehnung in a- und b-Richtung aber der des ersten Tetraeders gleicht.



Koordination des Kations



Koordination des Anions

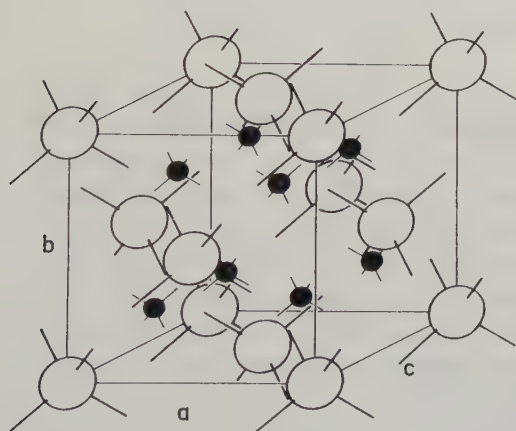
Die Koordination um das Anion ist ebenfalls dargestellt. Jedes Anion koordiniert zwei Kationen in kleinerem und zwei Kationen in größerem Abstand. Abb. 14 stellt die Elementarzelle für den $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ -Komplex 42d dar.

Das resultierende Gitter (im Schattenwurf dargestellt) zeigt, daß zwar alle Anionen, nicht aber alle Kationen gleiche Gitterumgebung aufweisen. Die Enantiomerenverteilung im Gitter läßt sich nicht vorhersagen, da der Austausch eines enantiomeren Kations durch sein Spiegelbild dessen Gitterumgebung nur in Bezug auf die nächsten Kationen verändert, die aber zu weit entfernt sind, um ihren Einfluß auf das betrachtete Kation abschätzen zu können.

Für den am dichtest gepackten Strontiumpermanganat-Komplex 42b ergeben sich ($a = 12.54 \text{ \AA}$, $c = 17.54 \text{ \AA}$) intermolekulare Abstände, die ca. $0.035 - 0.07 \text{ \AA}$ über der Summe der jeweiligen van der Waals-Radien liegen. Für 42d ($a = 12.7 \text{ \AA}$, $c = 18.35 \text{ \AA}$) errechnet sich diese Differenz zu ca. $0.2 - 0.24 \text{ \AA}$, sodaß hier

ein gewisser Spielraum für Verzerrungen des Gitters unter Abnahme der kürzesten intermolekularen Abstände gegeben scheint. Eine völlig andere Gitterstruktur kann wahrscheinlich aber auch bei 42d nicht die erforderliche Packungsdichte gewährleisten. (eine Röntgenstrukturanalyse von 42d ist in

Bearbeitung (W.LITKE und U.DRÜCK).)



Die eingezeichneten Linien entsprechen bei den Anionen den B-F- bzw. Cl-O- bzw. Mn-O-Bindungen, bei den Kationen den Verbindungslinien Me^{2+} -Mitte des Basissechsrings von 10

Abb. 14: Gitterstrukturvorschlag der Komplexe 42a-e

2.2.5. Zusammenfassung der Komplexbildung von 10 mit Alkali- und Erdalkali-Metallsalzen

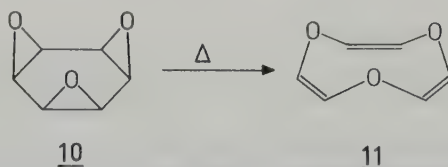
Die Messung der Komplexbildungskonstanten von Lithium mit 10 in Methanol ergibt, daß deren Wechselwirkung sehr schwach sein muß. Durch Umsetzung von 10 mit Li-, Na-, K-, Rb-, Cs-, Ca-, Sr- und Ba-Salzen werden dennoch kristalline Komplexe isoliert. Während bei den Alkalimetallen 2:1- und 1:1-Komplexe gefunden werden, sind bei den Erdalkalimetallen 3:1-, 4:1- und 7:1-Komplexe isolierbar; letzterer ist thermisch instabil. Aufgrund von Modellrechnungen werden für die Komplexe die Strukturen 40, 41

und 42 mit 6-, 9- oder 12-fach koordinierten Kationen vorgeschlagen. Für 4:1-Komplexe 42 wird eine tetragonal-skalenoeдрische, vom Fluoritgitter abgeleitete Gitterstruktur diskutiert.

2.3. σ - π -Isomerisierung des cis-Benzoltrioxids 10

2.3.1. Darstellung des 1,4,7-Trioxonins (11)

Durch Gasphasenpyrolyse von 10 bei 450 - 550°C kann in bis zu 90 prozentiger Ausbeute ein flüssiges Produkt (Sdp. 52°/14 Torr) erhalten werden, das laut Analyse und MS-Spektrum isomer zu 10 ist und laut ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum (Signale bei $\tau = 4.3$ bzw. 133 ppm) eine symmetrische Struktur mit äquivalenten H- und C-Atomen besitzt und dem nach Lage der Signale und der IR-Frequenzen (CH 3065, C=C 1640, CO 1243, C-H out of plane 761 cm^{-1} , cis-Olefine, keine Schwingung für trans-Olefine) nur die Struktur eines cis,cis,cis-1,4,7-Trioxonins (11) zukommen kann.



Das MS-Spektrum von 11 ist ähnlich dem von 10. Es läßt sich deuten als Spaltung des 9-Ringes in folgende Bruchstücke:

97	$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2$	(protoniertes α -Pyron)
	$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2 - \text{CO}$	(metastabile Spitze)
71	$\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_2$	(1,3-Dioxolenium ?)
68	$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}$	(Furan ⁺ ?)
42	$\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$	(Keten ⁺)
39	C_3H_3	
29	CHO	

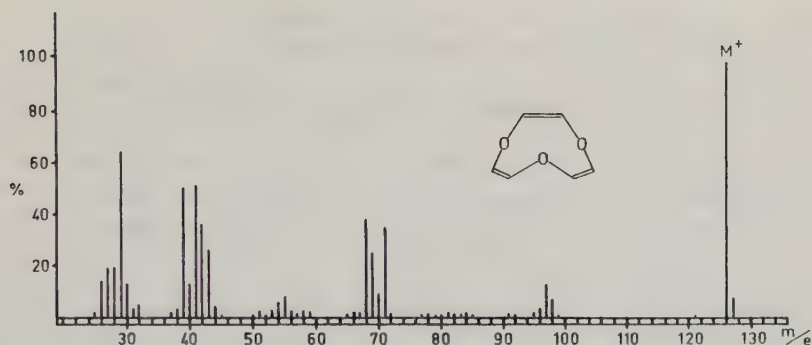


Abb. 15: 70 eV MS-Spektrum von 11

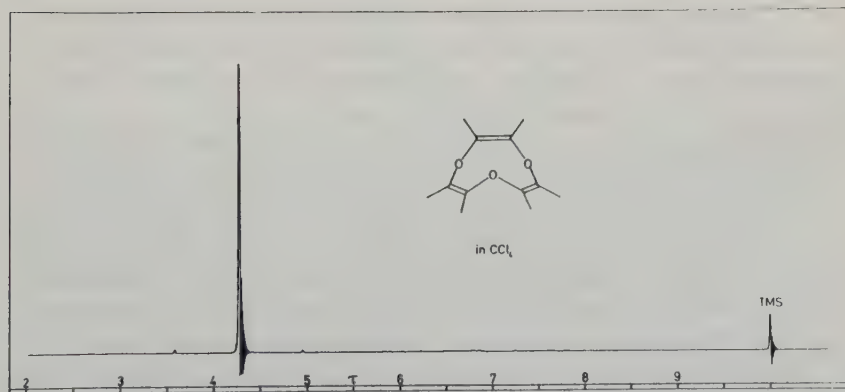


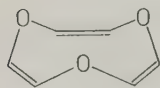
Abb. 16: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 11

$\tau = 4.30$ (s, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, 6 H).

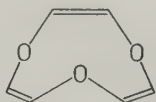
PE-spektroskopische Untersuchungen von 11 interessieren nicht zuletzt wegen der Frage einer Homokonjugation der π -Orbitale. Während von E. HEILBRONNER vorgenommene Untersuchungen an Modellverbindungen abgeschlossen sind, ist eine Auswertung der PE-Spektren von 11 noch im Gange (47).

2.3.2. Konformation von 1,4,7-Trioxonin (11)

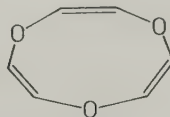
Für 11 sind im Wesentlichen drei Konformere denkbar:



„Krone“ 11α



„Sattel“ 11β



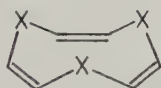
planar 11γ

Versuche, Konformerengleichgewichte ^1H - oder ^{13}C -NMR-spektroskopisch nachzuweisen, scheiterten; auch bei -65°C bzw. -90°C konnte weder eine Linienverbreiterung noch eine deutliche Verschiebung des ^1H -NMR- bzw. des ^{13}C -NMR-Signals beobachtet werden. Dies läßt sich sowohl mit Konformation 11α als auch mit Konformation 11β erklären:

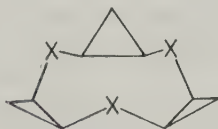
Bei Vorliegen von Konformation 11α kann keine Temperaturabhängigkeit der Signale beobachtet werden, da die Ringinversion (gleichgültig, ob diese synchron oder stufenweise erfolgt) jedes Atom in Bezug auf seine chemische Umgebung unverändert läßt. In Konformation 11β weist die Inversion von O-4 oder O-7, an Modellen ersichtlich und auch in der Reihe der benzoannellierten Derivate experimentell belegt (67), eine so kleine Aktivierungsschwelle auf, daß auch in der Zeitskala des ^{13}C -NMR-Spektrums bei -90°C kein "Einfrieren" dieser Konformation zu erwarten ist. (Bei einer Differenz der chemischen Verschiebung zweier C-Atome von 1 ppm in 11β und bei einer Koaleszenz-Temperatur von -90°C würde die freie Aktivierungsenergie 36.9 KJ/mol betragen).

Die Konformation von 11 läßt sich auch nicht aus der Stereochemie seiner Cycloaddition eindeutig herleiten (68). Eine Konformation mit geringer Symmetrie (11β), wie sie auch beim 1,4,7-Trioxonan (69) (im Gegensatz zum Cyclononan (70)) durch Analyse der Tieftemperatur-NMR-Spektren bewiesen wurde, ist indes auch für 11 aus zwei Gründen wahrscheinlich:

- 1) 11 ist nicht in der Lage, Alkalimetallkomplexe zu bilden. Die hierfür erforderliche Kronenkongformation liegt vermutlich energetisch höher, wodurch die freie Komplexbildungsenthalpie entsprechend verliert.
- 2) Der Schmelzpunkt von 11 liegt bei -25°C , verglichen mit strukturähnlichen Verbindungen ungewöhnlich tief, wie nachstehend ersichtlich ist.



tri-Olefin



tris-Cyclopropan

X = O	<u>11</u>	-25°C
X = CH_2		$+50^{\circ}\text{C}$ (71)

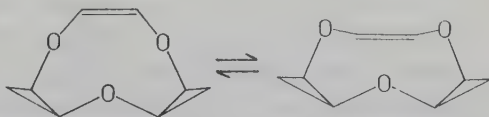
212°C (68)

62°C (72)

Von allen aufgeführten Verbindungen außer 11 ist eine Kronenkongformation bewiesen, sodaß vergleichbare Symmetrie gegeben ist. Aber auch wenn die Symmetrie geringer ist, wie beim cis, cis,trans-Triscyclopropan 46 (68), das laut $^1\text{H-NMR}$ -Analyse wahrscheinlich ebenfalls Kronenstruktur besitzt, ist der Schmelzpunkt erheblich höher (77°C) als der des formal symmetriegleichen bis-Cyclopropans 47 (68), für das $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen eine mobile Sattelkongformation wahrscheinlich machen.



46



47

Daß die beobachteten Schmelzpunktsdifferenzen kein Zufall sind, wird deutlich, wenn andere Schmelzpunktsdifferenzen betrachtet werden, die durch den Austausch einer CH_2 -Gruppe in organischen Verbindungen durch O auftreten, z.B.:

Schmp.-Diff. in °C

Furan/Cyclopentadien	11.5
THF/Cyclopentan	32
(trotz geringerer Symmetrie des THF's)	
1,3,5-Trioxan/Cyclohexan	58
(trotz geringerer Symmetrie des Trioxans)	
1,2-Dimethoxybenzol/1,2-Diethylbenzol	48
1,2-Dimethoxyethan/n-Hexan	37
Methyl-vinylether/1-Buten	63

Gegen eine ebene Konformation 11 sprechen drei Punkte:

- 1) Der "S"-Wert der Verschiebung des ^1H -NMR-Signals von CH_3CN gegen Cyclohexan als Standard (73) wird von ANET et al. als Maß für den diamagnetischen Ringstrom gewertet. Unter anderem bestimmten die Autoren folgende Werte:

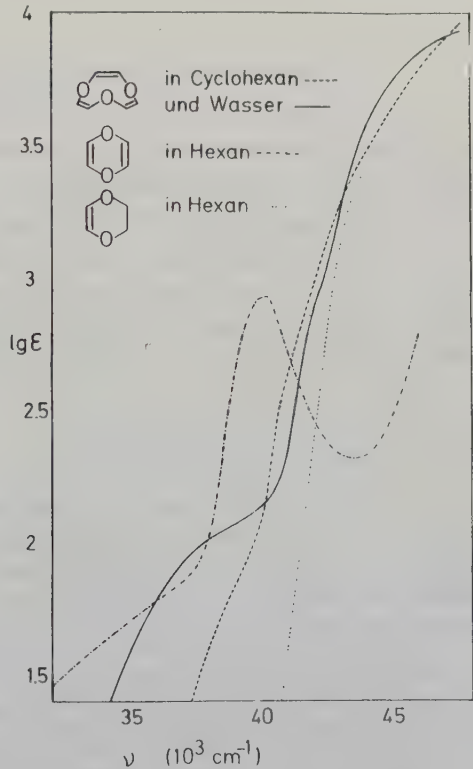
Benzol	+ 1	(73)	1,4,7-Cyclononatrien	0.00
Furan	+ 0.42	(73)	1,4,7-Trioxonin (<u>11</u>)	- 0.23
Tropyliden	+ 0.33	(73)	(diese Arbeit)	
Cyclooctadien	+ 0.01	(73)		
Cyclooctatetraen	- 0.16	(73)		
(COT)				

1,4,7-Trioxonin (11) liegt im Wertebereich von Verbindungen mit schwach paramagnetischem Ringstrom, ähnlich dem COT, von dem bekannt ist, daß es keine Winkelaufweitung unter Einebnung erfährt (74); planares 11 sollte als 12π -System einen deutlicheren Effekt aufweisen. Der Wert von Cyclononatrien (bei 45°C gemessen) zeigt auch hier in Übereinstimmung mit einer älteren ^1H -NMR-Untersuchung (75) und einer neueren Arbeit (76), daß sich die Verbindung nicht als Homoaromat verhält, obwohl sie in der für Homokonjugation günstigen Kronenkonformation vorliegt (75). Während für Cycloheptatrien immerhin noch ein "S"-Wert von 0.33 bestimmt wurde, ist mit dieser Methode beim Cyclononatrien kein diamagnetischer Ringstrom mehr nachweisbar; bei

Ausbleiben dieses Effektes beim Cyclononatrien kann der negative "S"-Wert von 11 nicht als Argument gegen eine "Kronen"-Vorzugskonformation verwendet werden.

- 2) Ebenfalls gegen eine ebene Anordnung spricht der Wert der ^{13}C -H-Kopplung von 190.3 Hz; unter Berücksichtigung der Polarität der C-O-Bindung (46) errechnet sich eine Hybridisierung von größer als $\text{sp}^{1.63}$ (s. S. 21). Ebene Anordnung der Atome in Form eines ungefähr regelmäßigen 9-Eckes würde eine Hybridisierung von $\text{sp}^{1.305}$ und damit eine ^{13}C -H-Kopplung von 217 Hz erfordern*.

Abb. 17: UV-Spektrum
von 11



* Unter der Voraussetzung, daß die Bindungswinkel mit den Interorbitalwinkeln identisch sind.

- 3) Gegen eine ebene Anordnung spricht auch das UV-Spektrum von 11. Wie der Vergleich mit den UV-Spektren von p-Dioxen und p-Dioxadien (in Hexan (77)) zeigt, ist das Spektrum von 11 in Cyclohexan dem des Dioxens ähnlicher als dem des (vermutlich auch nicht ganz ebenen) p-Dioxadiens, so-
daß geschlossen werden kann, daß in 11 die Konjugation über die Sauerstoffatome gering ist. Unterstrichen wird diese Annahme durch das Fehlen der $40\,000\text{ cm}^{-1}$ -Bande des Dioxadiens in 11, die der Beteiligung eines Sauerstoffs an der Konjugation unter Bildung eines Dien-Systems zugeschrieben wird (77, 78).

2.3.3. Mechanismus der σ - π -Isomerisierung des cis-Benzoltrioxids 10

Die Kinetik der σ - π -Isomerisierung von 10 wurde von D.E.PENNY (79) in der Gasphase * und von D.HUNKLER (80) in Lösung untersucht. Die publizierten Aktivierungsparameter (79) (die in Dimethylsulfon-Lösung bestimmten Parameter unterscheiden sich nur unwesentlich) und die von uns nach der Inkrementmethode abgeschätzten Reaktionsparameter sind:

$$\Delta H^\ddagger = 172.5 \pm 6.2 \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta S^\ddagger = 27.3 \pm 11.5 \text{ J/grad mol}$$

$$\Delta H = -77.2 \text{ KJ/mol}^{**} \text{ (ohne Dipol-Dipol-Abstoßung bei } \underline{10} \text{ und ohne konformative Spannung bei } \underline{11\alpha} \text{ bzw. } \underline{11\beta})$$

$$\Delta S = 50 \pm 35 \text{ J/grad} \cdot \text{mol}^{**}$$

* Eine Probe von 1 g Benzoltrioxid 10 wurde von uns zur Verfügung gestellt.

** Nach BENSON (81) ergibt sich die Bildungsenthalpie von 10 zu:

$$H = 6 \text{ C-(O)(C}_2\text{)(H)} + 3 \text{ O-(C)}_2 + 3 E_{sp} \left(\triangle^0 \right) = -126.8 \text{ KJ/mol}$$

Bei Berücksichtigung ekliptischer H-H-Wechselwirkungen

Aufgrund der Daten ist es wahrscheinlich, daß (i) die Entropie auf der Reaktionskoordinate ständig zunimmt und daß (ii) die Reaktion bei keiner Temperatur ein Gleichgewicht ist.

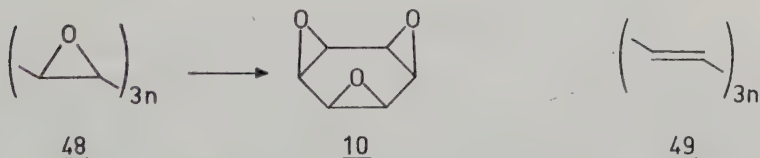
(Fortsetzung der Fußnote S. 48)

und höherer Bindungsenergie der Oxiran-Oxiran-C-C-Einfachbindungen in 10 muß dieser Wert auf -111.1 KJ/mol korrigiert werden (82).

Die Bildungsenthalpie von 11 ergibt sich nach BENSON (81) zu:

$$H = 3 \text{ O}-(\text{C}_d)_2 + 6 (\text{C}_d)-(O)(\text{C}_d) = -188.3 \text{ KJ/mol}$$

Zur Berechnung der Bildungsentropie von 10 muß man nach BENSON (81) zunächst die Bildungsentropie des offenkettigen Polymeren 48 berechnen und dann das Inkrement für den Sechsringschluß und den Symmetrietherm $R \ln \sigma$ berücksichtigen:



$$S = 6 \text{ C}-(O)(\text{C}_2)(\text{H}) + 3 \text{ O}-(\text{C}) + 3 S \left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \triangle \end{array} \right) + S (6\text{-Ring}) - R \ln \sigma = 324.5 \text{ J/grad}\cdot\text{mol}.$$

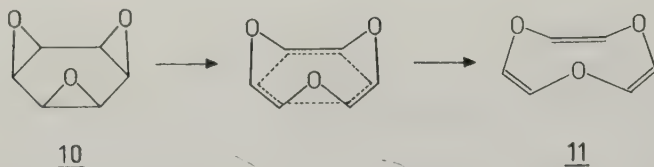
(Dem Sechsringschluß wurde der Wert des Benzol-Ringschlusses (129.3 J/grad·mol) zugrunde gelegt mit einem Korrekturinkrement (-11.3 J/grad·mol) für die geringeren Rotationsbarrieren in 48 gegenüber 49).

Die Entropie des Trioxonins 11 ergibt sich mithilfe der Strukturinkremente (s.o.) und einem zu $72 \pm 35 \text{ J/grad}\cdot\text{mol}$ abgeschätzten Inkrement für den konformativ flexiblen 9-Ring zu:

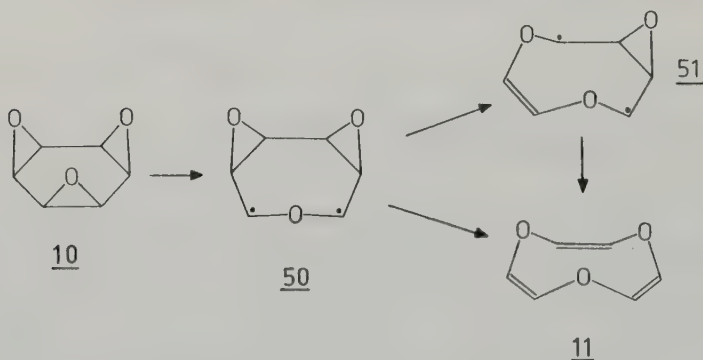
$$S = 374.5 \pm 35 \text{ J/grad}\cdot\text{mol}$$

Für die Reaktion sind drei mechanistische Grenzfälle denkbar:

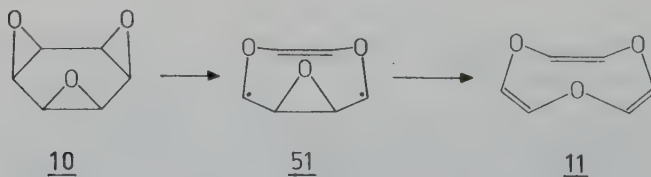
I) Die Reaktion verläuft streng synchron:



II) Die Reaktion verläuft unter Öffnung von zunächst nur einem Oxiranring, wobei die Weiterreaktion entweder synchron oder zweistufig erfolgt:



III) Die Reaktion verläuft unter Öffnung von zunächst zwei Oxiranringen, bevor der letzte disrotatorisch geöffnet wird:



- (i) Die Reaktion kann (wie die Autoren vermuten) über eine C-O-Spaltung ablaufen.
- (ii) Die Reaktion kann über eine konrotatorische Epoxid-C-C-Spaltung, eine Rotation um die C-O-Bindung und einen anschließenden konrotatorischen Ringschluß ablaufen.

Damit ist sicher, daß für eine disrotatorische Epoxidöffnung in 52 mindestens 255 KJ/mol Aktivierungsenthalpie aufgewendet werden müßten *. Da die Reaktionsenthalpie 10 $\longrightarrow$ 11 nur 172.5 KJ/mol beträgt, muß man, wenn man den Mechanismus 10 $\longrightarrow$ 50 $\longrightarrow$ 11 zugrundelegt, eine Stabilisierung des Übergangszustandes der Reaktion 10 $\longrightarrow$ 50 durch die konjugierten Oxiranringe von mindestens 82.5 KJ/mol ansetzen *. Selbst wenn man annimmt, daß der Übergangszustand der Reaktion 10 $\longrightarrow$ 50 keine nennenswerte Spannung aufweist **, wird dieser Wert wahrscheinlich noch

* Der stabilisierende Einfluß eines α -ständigen Cyclopropanringes auf ein (entstehendes) Radikal wird auf 14.6 KJ/mol veranschlagt (84). Der stabilisierende Einfluß eines Oxiranringes ist wegen ungünstiger Orbitalgeometrie sogar noch kleiner als der eines Cyclopropanringes (20, 85).

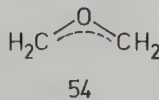
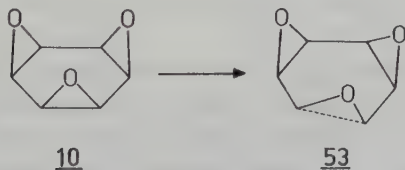
** Der energetisch günstigste Reaktionsweg der disrotatorischen Öffnung des Cyclopropylanions ist nach Berechnungen von M.J.S.DEWAR (86) der, bei dem entlang der Reaktionskoordinate zunächst nur eine der beiden Methylengruppen rotiert, bis die Aktivierungsschwelle bei ca. $40 - 50^\circ$ Drehung erreicht ist. Die disrotatorische Drehung der anderen Methylengruppe setzt erst ein, wenn die Energie des Systems bereits im Abnehmen begriffen ist. Nimmt man an, daß dieser Reaktionsweg auch für die disrotatorische Öffnung eines Oxiranringes in 10 der energetisch günstigste ist, würde diese Öffnung eine nicht zu vernachlässigende zusätzliche Spannung im Übergangszustand 53 bewirken, da, an Modellen beobachtbar, Verzerrungen des Moleküls mit Winkelaufweitungen bis zu 10° und zudem "Verdril-

größer, wenn man berücksichtigt, daß die als Synchronreaktion symmetrieverbotene Reaktion 50 $\rightarrow$ 11 vermutlich ebenfalls eine nicht zu vernachlässigende Aktivierungsenergie benötigt. Die hier abgeschätzten Aktivierungsparameter stehen somit in eindeutigen Widerspruch zu den beobachteten Werten.

2) Cyclohexenoxid liefert bei der Thermolyse keine Produkte, die aus einer Oxiran-C-C-Spaltung resultieren (87); die für diese Reaktion abgeleitete Mindestaktivierungsenthalpie von 280 KJ/mol (errechnet aus den kinetischen Daten der Ausweichreaktionen, der angegebenen Erfassungsgrenze für Nebenprodukte und einer Abschätzung des Entropietherms mit Hilfe der isocyclischen Vergleichssysteme (88)) beinhaltet aber noch die zusätzliche Aktivierung zur Bildung stabiler Endprodukte (H-Verschiebungen etc.), so daß hieraus nur mit Vorbehalten die Mindestaktivierungsenergie des Primärschrittes abgeleitet werden kann. Nimmt man an, daß die zusätzliche Aktivierungsenergie zur 1,4-H-Verschiebung der 1,2-H-Verschiebung des isocyclischen Systems entspricht, ergeben sich wiederum 255 KJ/mol

(Fortsetzung der Fußnote von S. 52)

lungen" der Oxiranringe auftreten:



Da nur Rechnungen zeigen können, ob hier nicht ein symmetrischer Übergangszustand energetisch günstiger ist, kann der Betrag dieser zusätzlichen Energieaufwendung schwer abgeschätzt werden. Er liegt aber wahrscheinlich im Bereich mehrerer KJ/mol.

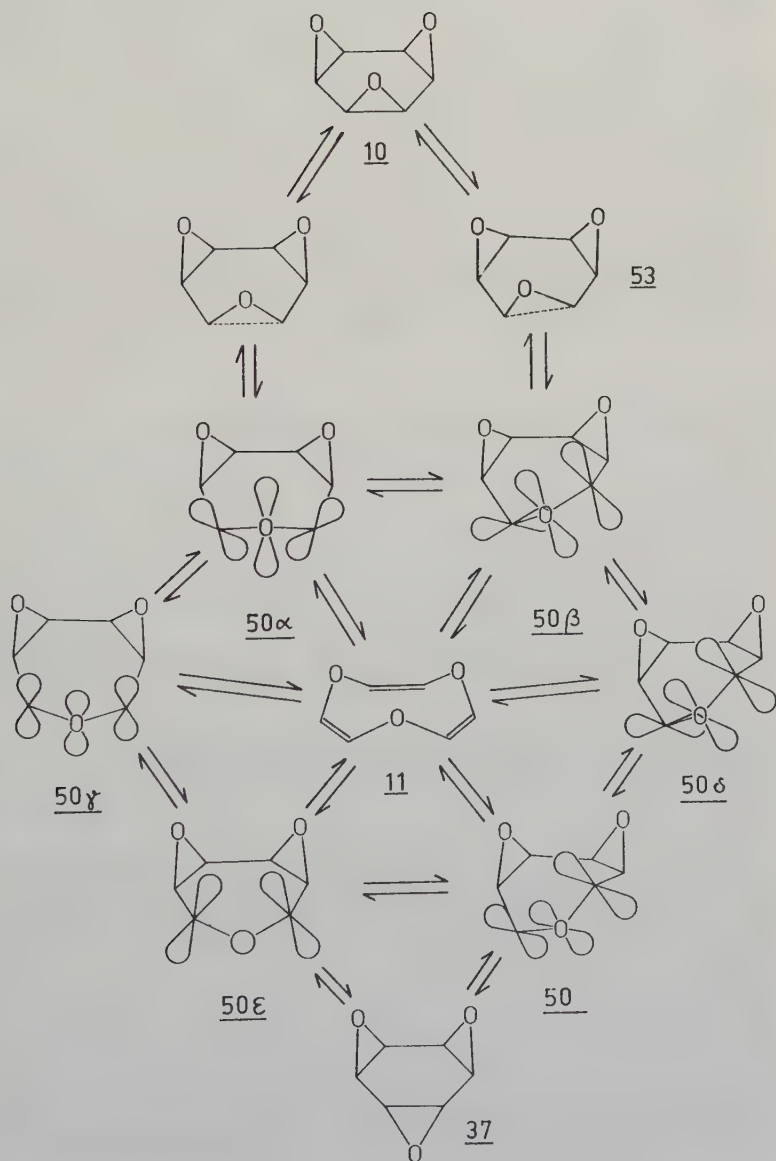
als unterste Grenze der Aktivierungsenergie zur Bildung des Ylids 50.

3) trans-Benzoltrioxid liefert bei der Pyrrolyse bei 550°C neben Keten und nicht identifizierten Produkten möglicherweise Spuren von 11 (89) *. Selbst wenn man annimmt, daß hierfür keine Wandkatalyse oder radikalische Reaktionen verantwortlich sind (der Nachweis von 11 gelingt nicht immer), errechnet sich, daß die freie Aktivierungsenergie der Reaktion 37 → 11 mindestens 96 KJ/mol über der der Reaktion 10 → 11 liegen muß.

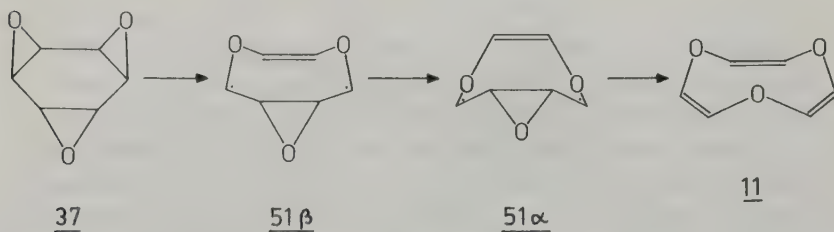
Die Konformation, die ein Ylid der Struktur 50 freiwillig einnehmen würde, läßt sich nicht mit Sicherheit voraussagen. Da aber für die Rotation einer Methylengruppe im Ylid 54 eine Aktivierungsenthalpie von 59 KJ/mol errechnet wurde (90) und die Spannungsenergie eines ebenen Siebenringes ca. 42 KJ/mol beträgt, ist in den fünf herausgegriffenen Konformationen 50α - 50ε die Zunahme an Spannungsenergie durch Einebnung mit einem mindestens gleich großen Gewinn an Konjugationsenergie verbunden, so daß auf der Energiehyperfläche des nachfolgend skizzierten Reaktionssystems die Aktivierungsschwelle einer Umwandlung 37 → 11 mit Sicherheit nicht bei einer Konformerenumwandlung des Ylids 50 liegen kann, zumal die planare Konformation von 50 über den Weg 50α → 50γ → 50ε umgangen werden kann. Damit sollte einer σ-π-Isomerisierung 37 → 11 nur die etwas ungünstigere Überlappung der Oxiran-Walsh-Orbitale mit

* Bei dieser Temperatur ist 11 weitgehend stabil und geht erst bei ca. 700°C in Keten, Furan und andere Produkte über (89). cis-Benzoltrioxid 10 geht unter diesen Bedingungen quantitativ in 11 über. Aufgrund der Inkrementabschätzung auf S. 48 sollte auch die Reaktion 37 → 11 bei jeder Temperatur exergonisch sein.

(Die freie Reaktionsenthalpie sollte aufgrund geringerer ekliptischer H-H-Wechselwirkungen und höherer Entropie bei 37 gegenüber der der Reaktion 10 → 11 nur um ca. 15 KJ/mol geringer sein).



den entstehenden Ylid-p-Orbitalen im Übergangszustand der Reaktion $\underline{37} \longrightarrow \underline{11}$ verglichen mit dem Übergangszustand der Reaktion $\underline{10} \longrightarrow \underline{11}$ im Wege stehen. Allein aus dieser geringeren Wechselwirkung der Walsh-Orbitale ist jedoch die um 96 KJ/mol höhere Aktivierungsschwelle mit Sicherheit nicht zu erklären. Die hohe Differenz der freien Aktivierungsenthalpien der Reaktionen $\underline{10} \longrightarrow \underline{11}$ und $\underline{37} \longrightarrow \underline{11}$ ist auch mit Mechanismus III nicht zu erklären, da hier der Übergang des Ylids $\underline{51\alpha}$ in die cisoid Konformation $\underline{51\beta}$ leicht erfolgen sollte (Inversionsbarriere entsprechender Konformere des Cycloocta-1,3,6-triens ca. 10 KJ/mol (91)) und somit auch eine σ - π -Isomerisierung von $\underline{37}$ möglich werden sollte.



Eine Diskussion des Mechanismus der σ - π -Isomerisierung anderer Tris- σ -homobenzolderivate erörtert ausführlich den Effekt von Substituenten bzw. des Austausches des Heteroatoms in den Dreiringen und verweist auf die Tatsache, daß die beobachteten Effekte in Bezug auf das Gesamtmolekül additiv sind und daß keine Diskriminierung einzelner Dreiringe des Systems zu verzeichnen ist (13, 14). Somit ist auch bei der Reaktion $\underline{10} \longrightarrow \underline{11}$ ein Synchronprozess mit dem mechanistischen Gesamtkonzept der σ - π -Isomerisierung von Tris-homobenzolsystemen besser vereinbar.

Ein Mechanismus, bei dem die Spaltung einer Oxiran-C-C-Bindung der der anderen etwas vorausgeht, läßt sich mit diesen Überlegungen jedoch nicht ausschließen. Vorläufige MINDO/3-Rechnungen an der Reaktion $\underline{10} \longrightarrow \underline{11}$ (92) postulieren, daß (zumindest anfangs) die Dehnung einer C-C-Oxiranbindung weniger Ener-

gie erfordert als die Dehnung aller drei C-C-Bindungen gleichzeitig. Ob diese Aussage auch bei stärkeren Aufweitungen noch gilt, müssen weitere Rechnungen zeigen. Die Verlässlichkeit der Rechnungen an diesem System mit Heteroatomen ist im Vergleich mit Rechnungen am carbocyclischen System unbefriedigend. Während man aus letzteren eine Reaktionsenthalpie (-110.9 KJ/mol) erhält, die in brauchbarer Übereinstimmung mit dem Wert einer Inkrementrechnung ($\Delta H = -77.8$ KJ/mol (82)) ist, wird für die Reaktion 10 $\longrightarrow$ 11 eine Enthalpie von +42 KJ/mol ermittelt (aus Inkrementen -77.2 KJ/mol, s.o.), so daß sich die Frage erhebt, ob derartige Berechnungen der Reaktionskoordinate des Systems 10 $\longrightarrow$ 11 ein auch nur qualitativ zutreffendes Ergebnis liefern können.

2.3.4. Zusammenfassung der σ - π -Isomerisierung von 10

Durch Gasphasenpyrrolyse von 10 ist 1,4,7-Trioxonin (11) in guten Ausbeuten zugänglich. Die Kernresonanzspektren von 11 sind temperaturunabhängig; aufgrund des vergleichsweise tiefen Schmelzpunktes wird 11 eine "Sattel"-Konformation zugeschrieben. Für den Mechanismus der σ - π -Isomerisierung wird ein synchroner $3\sigma \longrightarrow 3\pi$ -Prozess wahrscheinlich gemacht.

2.4. Nucleophile Substitutionen am cis-Benzoltrioxid 10

2.4.1. Einleitung

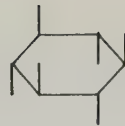
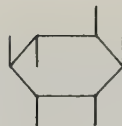
Inositderivate sind in der Natur weit verbreitet und spielen im tierischen Stoffwechsel eine wichtige Rolle (93, 94). Unter anderem kommen folgende Verbindungen z.T. mit Phosphorsäure verestert oder als Methylether natürlich vor:



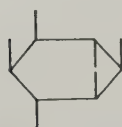
55 myo-Inosit



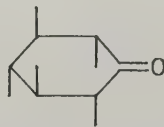
56b D- und L- chiro-Inosit



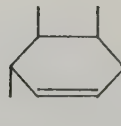
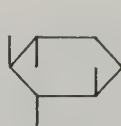
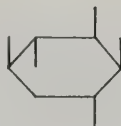
57b scyllo-Inosit



58 muco-Inosit

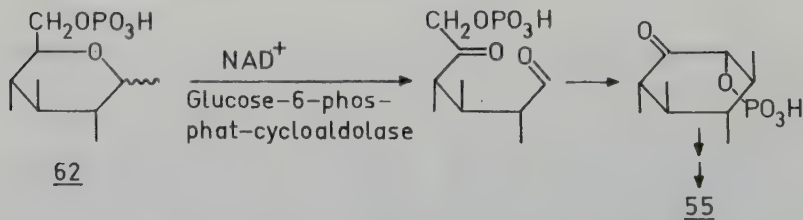


59 myo-Inosose

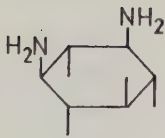


60 + proto-Quercitol 61 -vibo-Quercitol Kondurit A

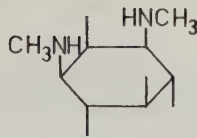
Die Biosynthese des wichtigsten Inosits, des myo-Inosits 55, läuft über Glukose-6-phosphat 62 ab (94):



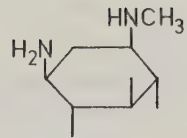
In den Stoffwechselprodukten gewisser Pilzstämme finden sich daneben noch folgende Aminderivate der Inosite glykosidisch mit Zuckerresten verknüpft:



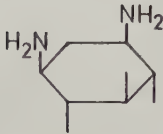
63 Streptamin



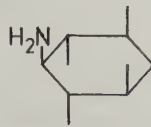
64 Actinamin



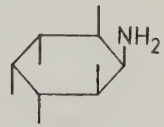
65 D-(und L-)Hyosamin



66 2-Desoxistreptamin



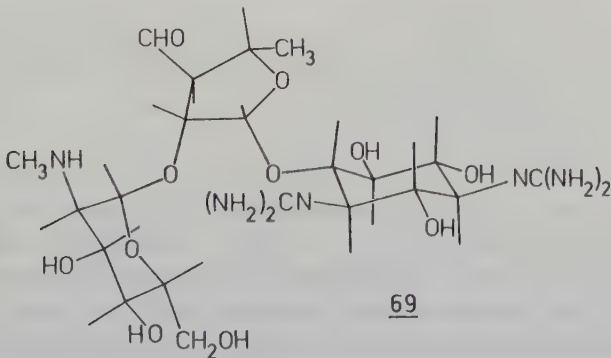
67 Bluensamin



68 neo-Inosamin-2

Die Biosynthese dieser "Inosamine" bzw. "Inosadamine" 63 - 68 läuft über myo-Inosit 55 ab, bei 63 - 67 wird myo-Inosose 59 als Zwischenstufe vermutet.

Als Beispiel eines derartigen Aminoglykosids sei das Streptomycin 69 erwähnt, dessen Totalsynthese inzwischen verwirklicht worden ist (109).

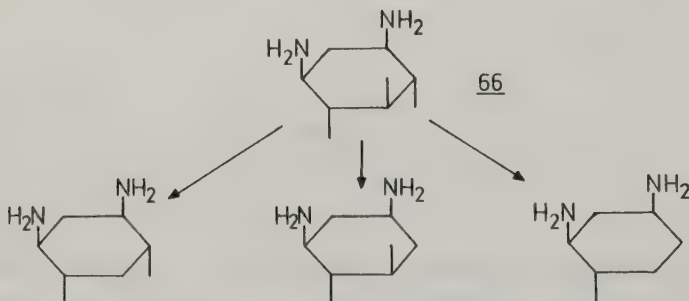


69

Bedeutung haben diese "Aminoglykoside" als Antibiotika erlangt, die z.T. gezielt chemisch oder biochemisch modifiziert werden,

um typische Resistenzmechanismen der Bakterien zu umgehen (110).

Auch Modifikationen an der Inosadiamin-Einheit sind in jünger Zeit vorgenommen worden (111), z.B.:

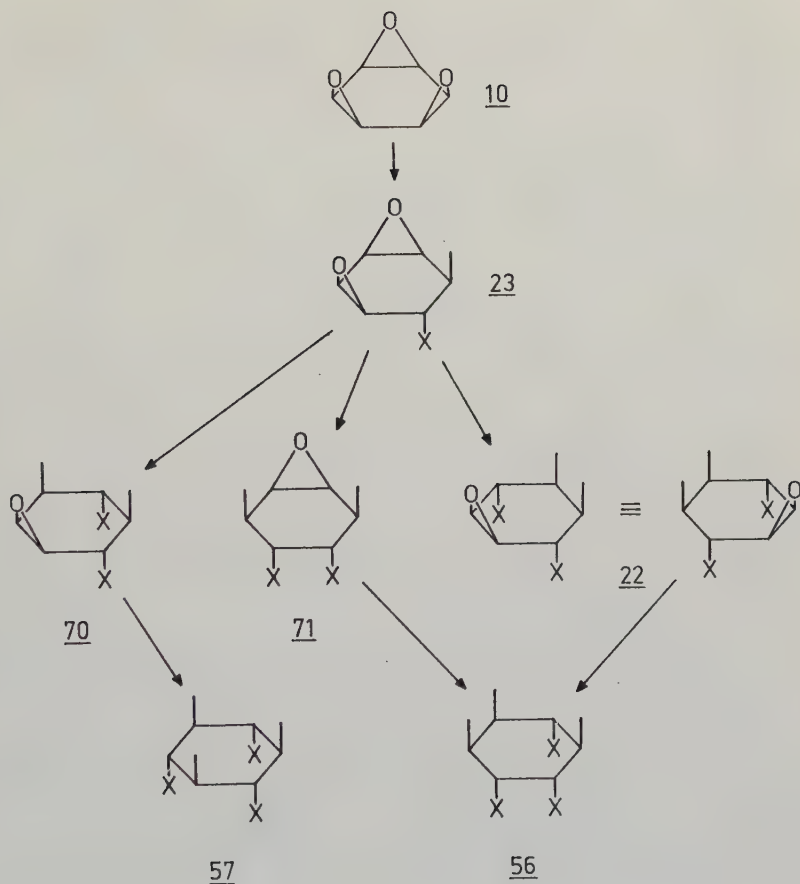


Obwohl heute bereits mehrere Synthesen von 63 - 68 verwirklicht worden sind (95 - 108), werden zumindest die Bausteine 63 und 66 für chemische Arbeiten meist immer noch durch Totalhydrolyse der aus Pilzkulturen isolierten Aminoglykoside gewonnen, da keine der bekannten Synthesen bezüglich des Aufwandes und der Ausbeute mit der biologischen Gewinnung konkurrenzfähig ist.

2.4.2. Substitutionen von 10 mit monovalenten Nucleophilen

2.4.2.1. Problemstellung

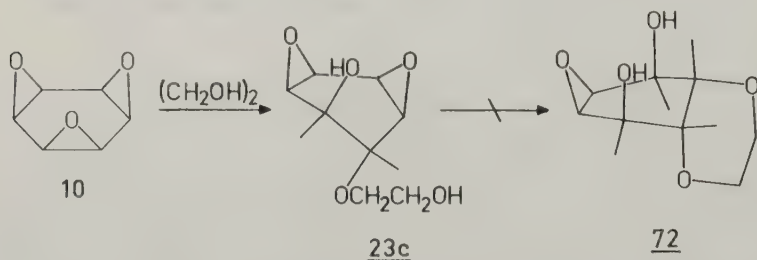
Um cis-Benzoltrioxid 10 als Synthesevorstufe ausnutzen zu können, war es zunächst erforderlich, die Regiochemie der nucleophilen Epoxidöffnung von 10 zu untersuchen. Während nur ein Monosubstitutionsprodukt denkbar ist, können (bei gleichen Nucleophilen) drei Disubstitutionsprodukte und zwei Trisubstitutionsprodukte formuliert werden. Die Anwendbarkeit von 10 zur Synthese hing nicht zuletzt entscheidend davon ab, ob einer der vier möglichen Reaktionswege weit bevorzugt beschritten wird oder nicht.



2.4.2.2. Reaktion von 10 mit Glykollat

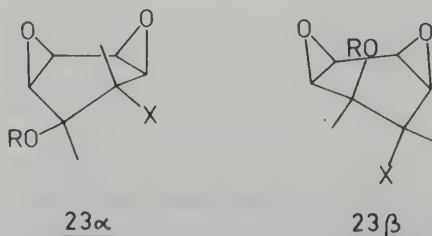
Die erste nucleophile Substitution am cis-Benzotrioxid 10, die beobachtet wurde, war eine unfreiwillige Nebenreaktion bei dessen Bildung; überschüssiges Natriumglykollat setzt sich mit 10 in THF langsam unter Bildung eines Monosubstitu-

tionsproduktes 23c um. Die NMR-Spektren zeigen, daß hier das Glykoll sich als monovalentes Nucleophil verhält und nur einen Epoxidring öffnet *.



Der Grund, warum die sonst leicht verlaufende Sechsringsbildung zum 1,4-Dioxan-Derivat 72 nicht auftritt, wird wohl in der gegenüber Glykoll verringerten Acidität von 23c zu suchen sein, die eine zum Ringschluß erforderliche Protonenabspaltung mit Hilfe von Glykollationen schwierig macht (im Anion von 23c ist keine sterisch günstige, stabilisierende intramolekulare Wasserstoffbrücke möglich).

Für Monosubstitutionsprodukte 23 sind zwei Konformationen zu diskutieren:



Das ^1H -NMR-Spektrum von 23c weist Ähnlichkeit mit dem einiger

* Die Struktur von 23c wird durch die Bildung eines nicht kristallin erhaltenen Diacetats erhärtet, dessen ^1H -NMR-Spektrum zwei getrennte CH_3 -Signale aufweist.

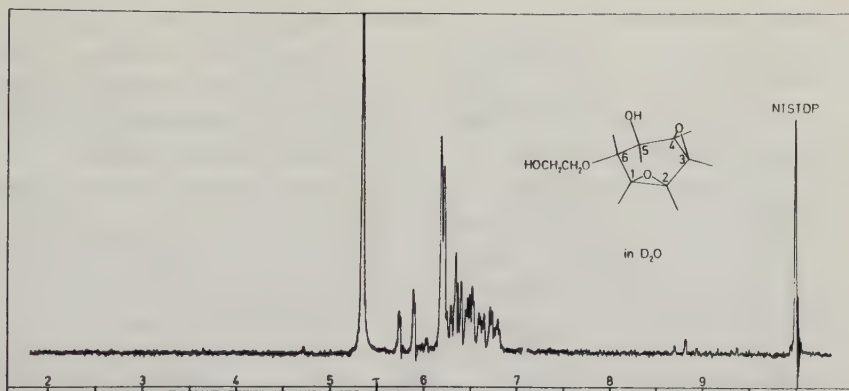


Abb. 18: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 23c

$\tau = 5.83$ (dd, $J_{5,6} = 9.3$ Hz, $J_{1,6} = 1$ Hz, 6-H), 6.17 - 6.83 (m, 9 H).

struktur analoger Verbindungen auf, vorwiegend in den Kopplungskonstanten des Protons 6-H bei tiefstem Feld, die bei allen unten aufgeführten Beispielen 5 - 10 Hz ($J_{5,6}$) und ca. 1 - 3 Hz ($J_{1,6}$) betragen*, und zwar ist in 1. Näherung $J_{5,6}$ um so größer, je kleiner $J_{1,6}$ (und je kleiner $J_{4,5}$) ist, was mit an Modellen gemessenen Diederwinkeln der C-H-Bindungen (in Konformation α $\angle\text{C}_5\text{-H}_5/\text{C}_6\text{-H}_6 = 180^\circ$, $\angle\text{C}_1\text{-H}_1/\text{C}_6\text{-H}_6 = 136^\circ$ und $\angle\text{C}_4\text{-H}_4/\text{C}_5\text{-H}_5 = -64^\circ$, in β $\angle\text{C}_5\text{-H}_5/\text{C}_6\text{-H}_6 = -60^\circ$, $\angle\text{C}_1\text{-H}_1/\text{C}_6\text{-H}_6 = 56^\circ$ und $\angle\text{C}_4\text{-H}_4/\text{C}_5\text{-H}_5 = +16^\circ$) gut erklärbar ist (43). Der Diederwinkel zwischen beiden Oxiranringen ergibt sich in beiden Konformationen zu $\angle\text{C}_3\text{-H}_3/\text{C}_4\text{-H}_4 \approx 22^\circ$.

* Die Zuordnung der Signale und Kopplungskonstanten ergab sich aus der Ähnlichkeit des ^1H -NMR-Spektrums mit den Spektren von Verbindungen dieser Reihe, bei denen z.T. eine vollständige NMR-Analyse vorlag, wie 23a und:

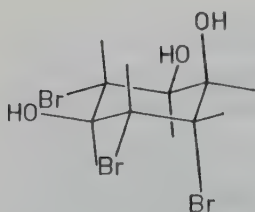
73 $J_{1,2} = 4$ Hz, $J_{2,3} = 2$ Hz, $J_{3,4} = 4$ Hz (116)

23d $J_{1,2} = 4$ Hz, $J_{2,3} = 3$ Hz, $J_{3,4} = 4$ Hz (114)

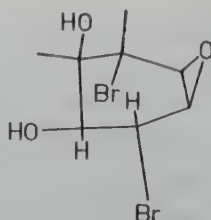
23e $J_{1,2} = 4.2$ Hz, $J_{2,3} = 2.7$ Hz, $J_{3,4} = 4.2$ Hz (115)

			(Hz)	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{1,6}$	
<u>23f</u>	R = H,	X = SCH ₂ Ph		5	5	3	(112)
<u>23g</u>	R = H,	X = SCOCH ₃		4	5	3	(112,113)
<u>23a</u>	R = H,	X = Br		2.5	7.9	2.3	
<u>23d</u>	R = H,	X = OCH ₃		1.5	8	1.5	(114)
<u>23e</u>	R = H,	X = OCOCF ₃		1.5	8.5	1.5	(115)
<u>23h</u>	R = H,	X = OCOCH ₃			9	1.5	(114)
<u>23c</u>	R = H,	X = OCH ₂ CH ₂ OH			9.3	1	
<u>23i</u>	R = H,	X = N ₃			9.5	1	(116)
<u>73</u>	R = SO ₂ C ₇ H ₇ ,	X = Cl		ca. 0.5	9.8	1.8	(116)
<u>74</u>	R = SO ₂ C ₇ H ₇ ,	X = N ₃		ca. 0.5	10	1.6	(116)
<u>75</u>	R = COCH ₃ ,	X = OCOCF ₃		ca. 0	10	1.5	(115)
<u>76</u>	R = COCH ₃ ,	X = OCH ₃		1.5	10	1.5	(114)
<u>77</u>	R = SO ₂ CH ₃ ,	X = OCOCH ₃			10	1.5	(114)
<u>78</u>	R = SO ₂ C ₇ H ₇ ,	X = (CH ₃)NPO(OCH ₃) ₂	ca. 1		10.4		(116)

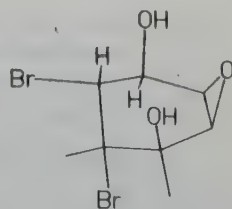
Bei diaxialer Stellung der Wasserstoffatome wie in 73 - 78 oder in 56a (115) mißt man Kopplungskonstanten um 10 Hz; ein statistisch gleichgewichtiges Mittel beider Konformationen ist bei den Diolen 22a und 71a (115) aus Symmetriegründen (gleiche Substituenten wie bei 23a) verwirklicht.



56a



22a

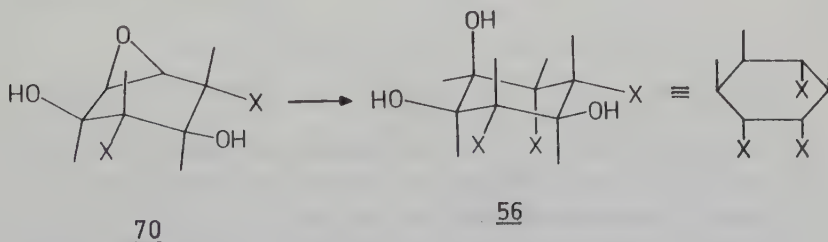


71a

Man mißt hier $J_{5,6} = 5.1$ Hz bzw. $J_{4,5} = 4.5$ Hz. Demnach kann man annehmen, daß 23a zum Teil als Konformer mit diaxialen Substituenten vorliegt (s. 2.1.4), was offenbar hier und bei den Verbindungen 23c - 23i durch Wasserstoffbrückenbindung des axialen Hydroxi-Wasserstoffs mit den Epoxidsauerstoffatomen ermöglicht wird. In 23f und 23g sind sogar, beurteilt nach $J_{5,6}$, diese Wasserstoffbrücken stark genug, die beiden Konformationen energetisch in etwa gleich werden zu lassen. Da die Schwefelatome schlechte Acceptoren für Wasserstoffbrücken sind und durch die Länge der C-S-Bindung auch der Abstand (O)H-S größer ist als bei anderen Derivaten von 23, könnte auch eine relative Destabilisierung der Konformation 23fa bzw. 23ga hierfür verantwortlich sein.

2.4.2.3. Hydrolyse von 10 unter sauren und basischen Bedingungen

Wie man aus dem Reaktionsschema S.61 erkennt, ist bei den Trisubstitutionsprodukten die unsymmetrische Verbindung 56 statistisch begünstigt. Nach der Regel von Fürst-Plattner (117) entsteht sie auch aus 70 bevorzugt durch trans-diaxiale Öffnung des Epoxidringes der quasi-all-äquatorialen Konformation 70a (118).



Nach quantitativer Umsetzung von 10 mit wäßriger Säure bei 70°C ist DL-chiro-Inosit (56b) das einzige nachweisbare Produkt; scyllo-Inosit (57b) wird nicht gefunden. Dies über-

rascht nicht, da der Anhydroinosit 70b der einzige der drei möglichen Anhydro-inosit-Zwischenstufen 22, 70 und 71 ist, der in scyllo-Inosit übergehen kann und (nach Beobachtung der Reaktionen mit anderen Nucleophilen (112, 116)) wahrscheinlich nur Nebenprodukt der Reaktion 23 $\rightarrow$ Anhydroinosit ist. Die saure Hydrolyse von 10 bietet somit eine bequeme Möglichkeit, DL-chiro-Inosit (56b) rein darzustellen (119).

Komplizierter werden die Verhältnisse, wenn man die Hydrolyse mit wäßriger Base vornimmt. ^1H -NMR-Kontrolle der Reaktion mit Natriumhydroxid macht deutlich, daß das primäre Monosubstitutionsprodukt 23b eine (bereits beschriebene (120)) basisch katalysierte Epoxidwanderung (120, 121) zu 79 eingeht.

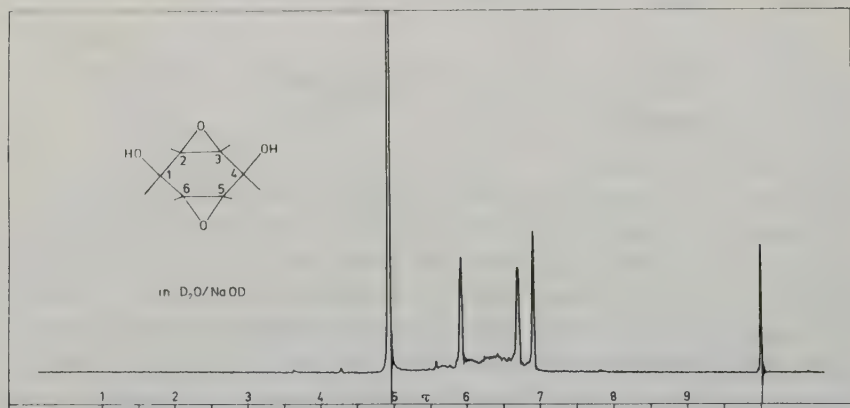
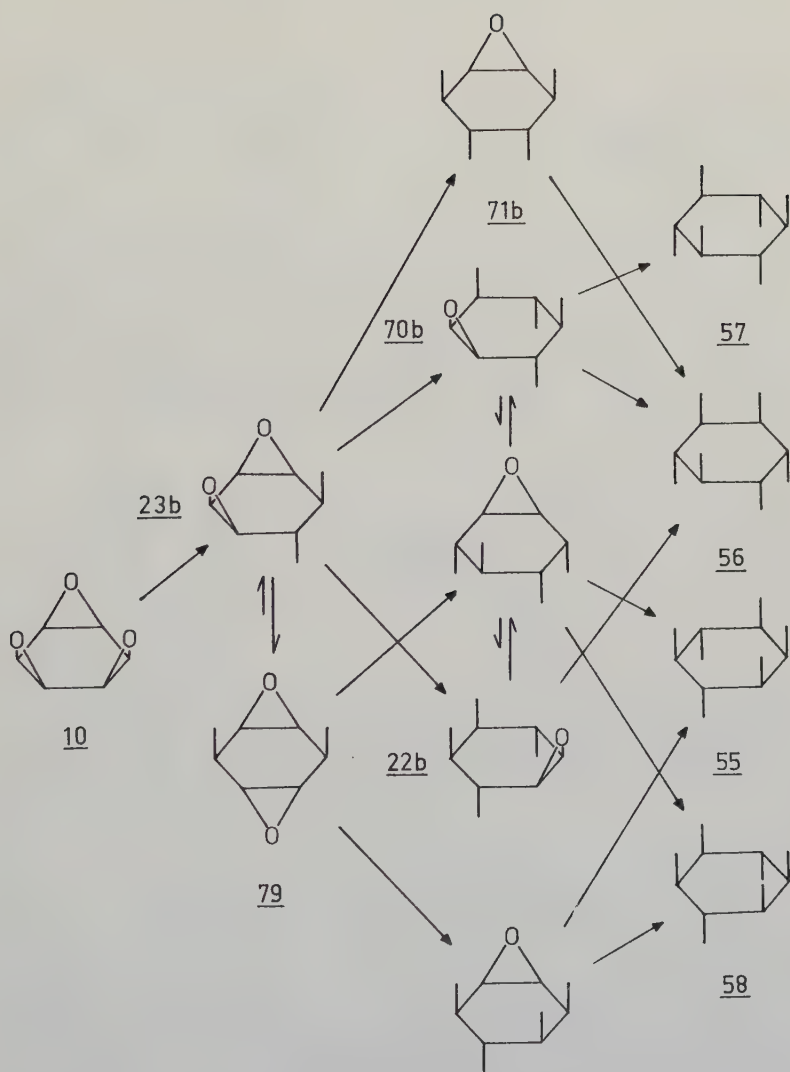


Abb. 19: 90 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 79

$\tau = 5.93$ (br.s, 2 H), 6.70 (br.s, 2 H), 6.92 (br.s, 2 H).

Die Weiterreaktion ist ^1H -kernresonanzspektroskopisch kaum zu verfolgen. Als Endprodukte der Hydrolyse wurden vier Inosite papierchromatographisch nachgewiesen (122), nämlich muco- (58) (Hauptprodukt), myo- (55), chiro- (56b) und scyllo-Inosit (57b). Die mögliche Entstehungsgeschichte dieser Inosite ist komplex und wurde nicht weiter untersucht.



2.4.2.4. Umsetzung von 10 mit Benzylmerkaptan

Im Hinblick auf die Synthese der cis-Trishetero-tris- σ -homo-benzole 12 und 13 war es vor allem von Interesse, welchem Substitutionsmuster die Reaktionen von 10 mit Stickstoff- und Schwefel-Nucleophilen (123) gehorchen.

Die Umsetzung von 10 mit überschüssigem Benzylmerkaptan in Methanol ergab ein kristallines Produkt in 95 % Ausbeute, dessen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren - durch heteronucleare Doppelresonanzexperimente vollständig zugeordnet (124) - das Produkt als DL-1,2,4-Trisbenzylmerkapto-tridesoxi-chiro-inosit 56f ausweisen. Die hohe Ausbeute an 56f ist Hinweis darauf, daß auch unter diesen Bedingungen die Fürst-Plattner-Regel (117) gilt.

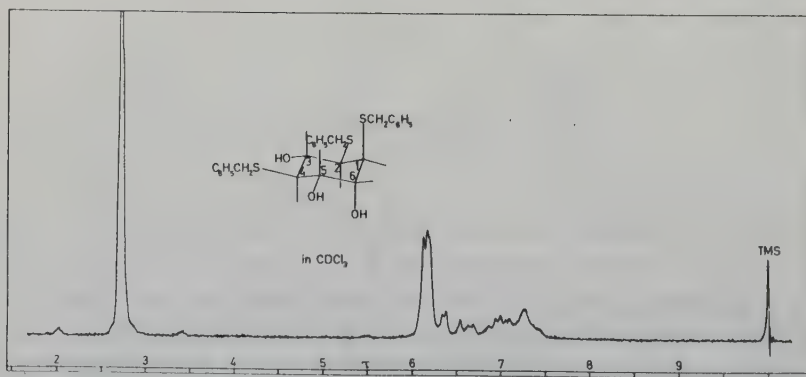
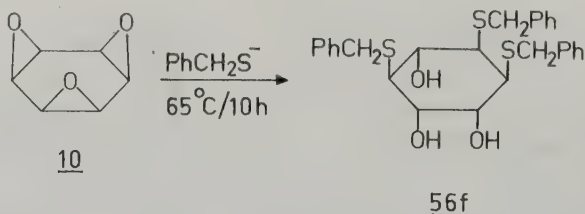


Abb. 20: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 56f

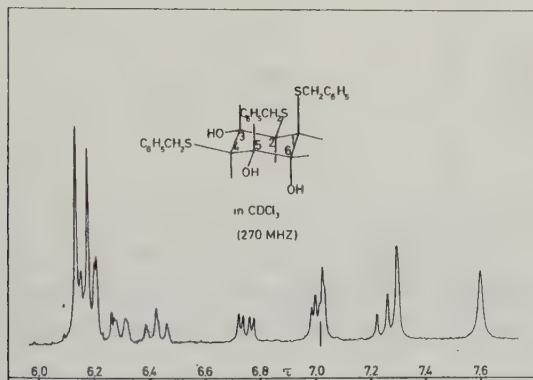


Abb. 21: 270 MHz
 ^1H -NMR-Spektrum
von 56f

$\tau = 2.78$ (mc, Phenyl-H), 6.13 (s, CH_2), 6.15 (dd, $J_{1,6} = 4.0$ Hz, 6-H), 6.17 (s, CH_2), 6.21 (d, CH_2), 6.29 (dd, $J_{5,6} = 3.0$ Hz, 5-H), 6.42 (dd, $J_{3,4} = 10.0$ Hz, 3-H), 6.74 (dd, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, 2-H), 7.00 (dd, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, 1-H), 7.02 (OH), 7.26 (dd, $J_{4,5} = 11.0$ Hz, 4-H), 7.29 (OH), 7.60 (OH).

Bei einer späteren, detaillierten Studie (116) wurde gezielt auf der Stufe der zweifachen Öffnung abgebrochen: neben ca. 70 % 1,2- 71f wurden 18 % 1,3- 70f und 12 % 1,4-Disubstitutionsprodukt 22f isoliert. Nach Öffnung aller drei Epoxidringe wurde kein scyllo-Isomeres 57f gefunden.

2.4.2.5. Reaktion von 10 mit Natriumazid

Die Reaktion von 10 mit Natriumazid verlief ähnlich der Reaktion 10 $\rightarrow$ 56f. Bei Einsatz von 4.5 Äquivalenten Azid isoliert man nach 48 h bei 65°C in Methanol 98 % eines kristallinen Produktes, welchem aufgrund seines ^1H -NMR-Spektrums eine unsymmetrische Struktur zukommt; der qualitative bzw. halbquantitative Nachweis der Azidfunktion wird durch IR- bzw. UV-Spektren (125) erbracht.

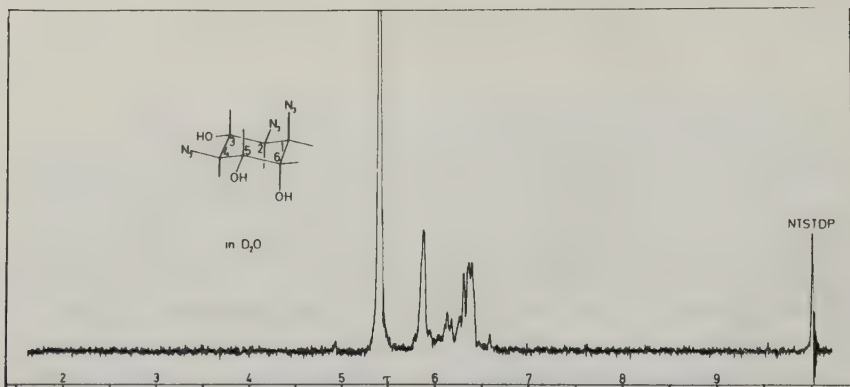


Abb. 22: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 56i

$\tau = 5.87$ (mc, 2 H), 6.13 (t, 1 H), 6.35 (mc, 3 H).

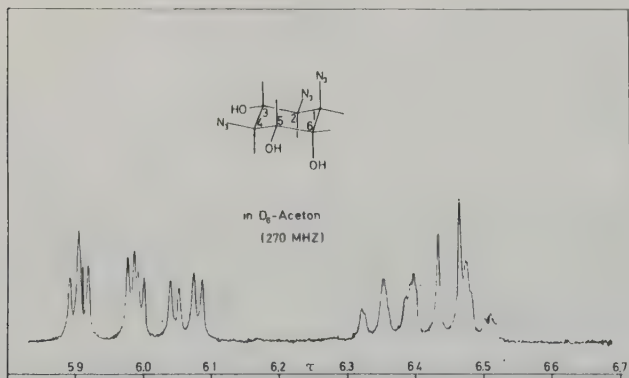


Abb. 23:

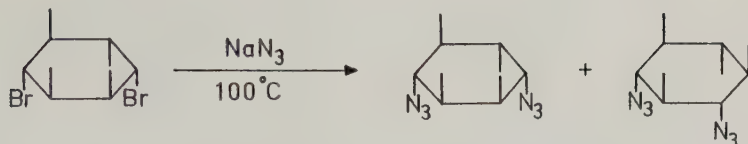
270 MHz ^1H -
NMR-Spektrum
von 56i

Die vollständige Zuordnung der Kernresonanzspektren wurde an dem dreifachen Tosylierungsprodukt 80 (s.S.131) möglich.

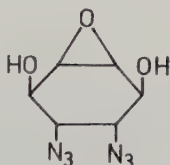
Das selbe Triazid 56i kann vorteilhaft direkt aus dem Dibrom-Diol 22a unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen in gleich guter Ausbeute erhalten werden.

Dies überrascht nicht, da auch für andere Inositlderivate Austausch einer Abgangsgruppe gegen Azid unter OH-Nachbargruppenbeteiligung und zwischenzeitlicher Ausbildung eines Oxi-

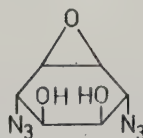
ranrings bekannt ist (96 - 99).



Aus einem Ansatz mit 2.2 Äquivalenten Natriumazid kann in 60 % Ausbeute ein kristallines, wenig beständiges Diazid gewonnen werden. Wegen der durch das ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum ausgewiesenen Symmetrie handelt es sich dabei um 71i oder 22i.



71i



22i

Eine Unterscheidung wird durch das 270 MHz Spektrum in D_6 -Aceton ermöglicht; eine Austauschverbreiterung des Signals bei $\tau = 5.8$ weist dieses als $\text{HC}(\text{OH})$ -Signal aus.

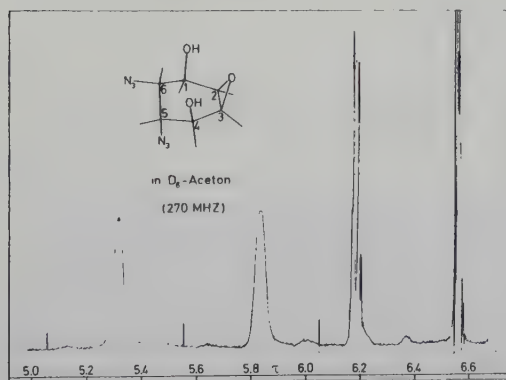


Abb. 24: 270 MHz
 ^1H -NMR-Spektrum
von 71i

Doppelresonanzexperimente untermauern die bereits aus dem 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum ersichtliche Tatsache, daß dieses Signal mit den Epoxidprotonensignalen eine gemeinsame Kopplung von $J_{1,2} \approx 2 \text{ Hz}$ aufweist, was mit Struktur 22i schwer vereinbar ist.

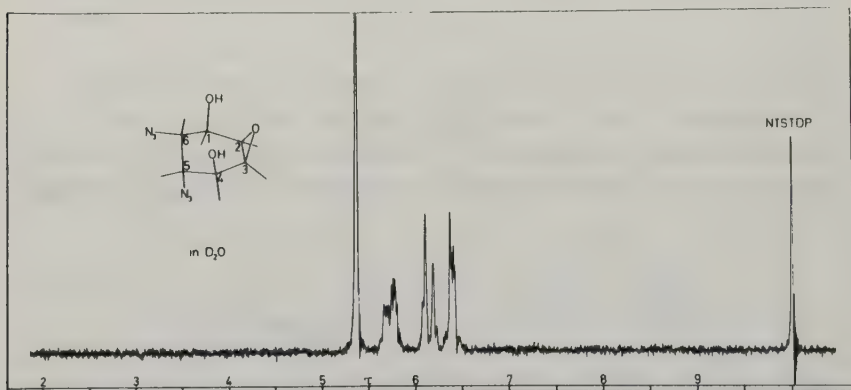


Abb. 25: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 71i

$\tau = 5.75$ (mc, $J_{1,2} \approx 2 \text{ Hz}$, $J_{4,5} \approx 5 \text{ Hz}$, 1,4-H), 6.14 (d, 5,6-H), 6.41 (mc, 2,3-H).

Auch hier brachte die spätere eingehende Studie den Hinweis, daß neben diesem 1,2-Diazid noch in geringer Menge das 1,3-Diazid 70i gebildet wird (116).

2.4.2.6. Reaktion von 10 mit wasserfreiem Methylamin

Wegen der Schwerlöslichkeit von cis-Benzoltrioxid 10 in wasserfreiem Methylamin mußte die Umsetzung im Autoklaven bei 50 - 120°C durchgeführt werden. Nach Abblasen überschüssigen Methylamins, Aufnehmen des Reaktionsproduktes in Methanol und Sättigen der Lösung mit Chlorwasserstoff konnten 61 % kristallines DL-1,2,4-Tris-methylamino-1,2,4-tridesoxi-chiro-inosit-trihydrochlorid (56k) gefällt werden.

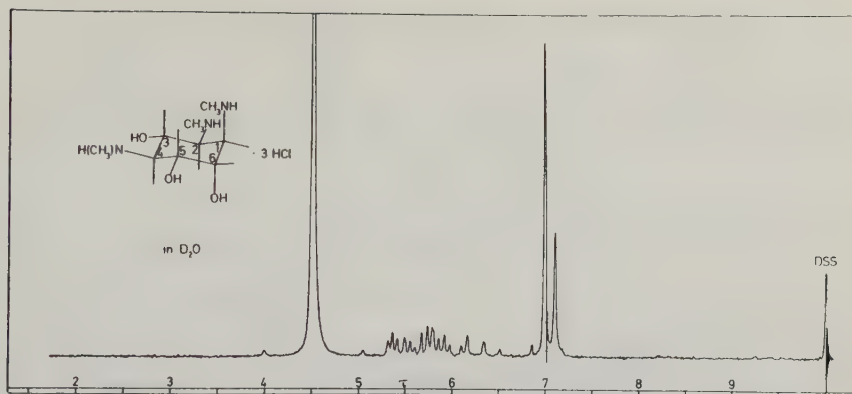


Abb. 26: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von **56k**

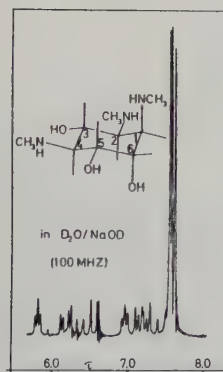


Abb. 27: Ausschnitt aus dem 100 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **56k**

$\tau = 5.36$ (dd, $J_{1,6} = 3.5$ Hz, 6-H),
 5.59 (dd, $J_{3,4} = 11.0$ Hz, 3-H), 5.74
 (dd, $J_{5,6} = 3.5$ Hz, 5-H), 5.85 (dd,
 $J_{1,2} = 3.5$ Hz, 1-H), 6.04 (dd, $J_{2,3} =$
 10.5 Hz, 2-H), 6.31 (dd, $J_{4,5} = 10.5$
 Hz, 4-H), 6.97 (s, CH_3), 7.00 (s, CH_3),
 7.09 (s, CH_3).

Durch Doppelresonanzexperimente konnte eine vollständige Zuordnung der ^1H -NMR-Spektren getroffen werden (124). Das Kopplungsmuster der Ringprotonen beweist eindeutig die chiro-Konfiguration.

Für die geringe Ausbeute ist wahrscheinlich nicht die konkurrierende Bildung von scyllo-Produkt **57k**, sondern die Nachbargruppenbeteiligung schon eingeführter Methylaminfunktionen bei der Öffnung weiterer Oxiranringe bzw. unvollständige Reaktion verantwortlich, da ein symmetrisches scyllo-Triamin-trihydrochlorid **57k** vermutlich schwerer löslich sein würde

zu 79, das durch basische Epoxidwanderung aus dem primären Öffnungsprodukt 23b entsteht. Die quantitative Hydrolyse aller Epoxidfunktionen führt zu einem Gemisch von hauptsächlich muco- 58, neben myo- 55, chiro- 56b und scyllo-Inosit 57b.

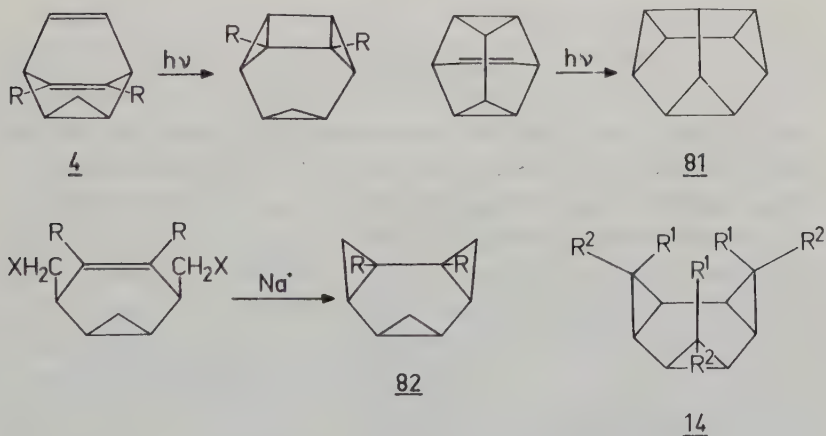
2.4.3. Substitution von 10 mit divalenten Nucleophilen

2.4.3.1. Umsetzung von 10 mit Carbanionen

2.4.3.1.1. Einleitung

Für carbocyclische cis-Trishomobenzolderivate sind bislang nur zwei Syntheseprinzipien erfolgreich angewendet worden:

1) $(2\pi + 2\pi)$ bzw. $(2\pi + 2\sigma)$ -Photocycloadditionen



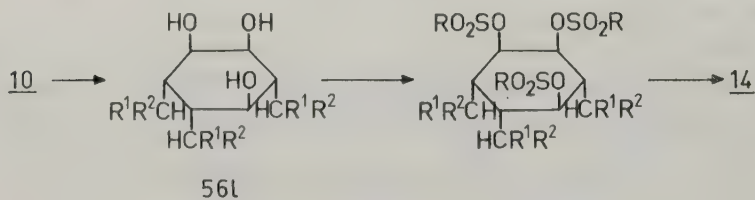
2) Nucleophiler Ringschluß von Carbanionen

Während die erste Methode naturgemäß nur zu überbrückten Derivaten von 14 führen kann (24, 25, 26), ist auf dem zweiten Weg ein instabiles substituiertes Derivat 82 nachgewiesen worden (7).

Durch Vertauschung der Position der Carbanionfunktion mit der

der Abgangsgruppe sollte es prinzipiell möglich sein, Derivate von 14 herzustellen, die (i) keine destabilisierenden Substituenten im Basissechsring und (ii) stabilisierende Substituenten in 3,6,9-Position aufweisen.

Den Zugang zu Vorstufen dieser stabilisierten carbocyclischen Trishomo-benzolsysteme versprochen wir uns von Produkten 56l oder 57l der Umsetzung von Carbanionen mit 10.



2.4.3.1.2. Reaktion von 10 mit Cyanessigester und Malodinitril

Die Umsetzung von 10 mit Cyanessigsäuremethylester in Methanol unter Natriummethylat-Katalyse führte in 65 % Ausbeute zu einem Produkt, dem nach Ausweis der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren die symmetrische Struktur 83 zukam.

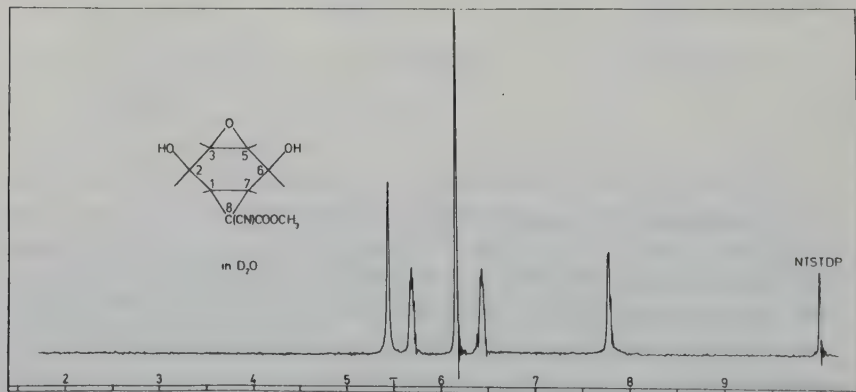
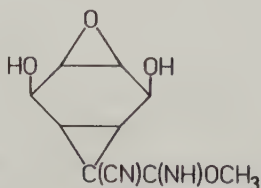


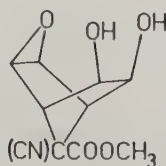
Abb. 28: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 83

$\tau = 5.70$ (mc, 2,6-H), 6.17 (s, OCH_3), 6.45 (mc, 3,5-H), 7.79 (mc, 1,7-H).

Die alternative Struktur 84 ist durch die für Cyclopropane typischen ^{13}C -NMR-Signale bei 22.2 und 32.9 ppm mit ^{13}C -H-Kopplungen >150 Hz ausgeschlossen.



83

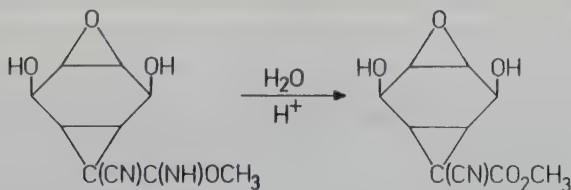


84

Die Struktur wird zudem durch die Ähnlichkeit des ^1H -NMR-Spektrums mit dem des analogen 79 nahegelegt.

Die Umsetzung mit Malodinitril unter analogen Bedingungen führt zu einem strukturgleichen Iminoester 85, der in sehr verdünnter Essigsäure erwärmt, quantitativ in 83 übergeht.

Die jeweilige Orientierung der Substituenten am Dreiring geht aus den Spektren von 83 und 85 nicht hervor, doch ist aus sterischen Gründen eine endo-Anordnung des Cyanrestes wahrscheinlich; dafür spricht auch, daß bei der Verseifung 85 in 83 übergeht, wobei selektive Verseifung der exo-Cyangruppe sehr plausibel ist.



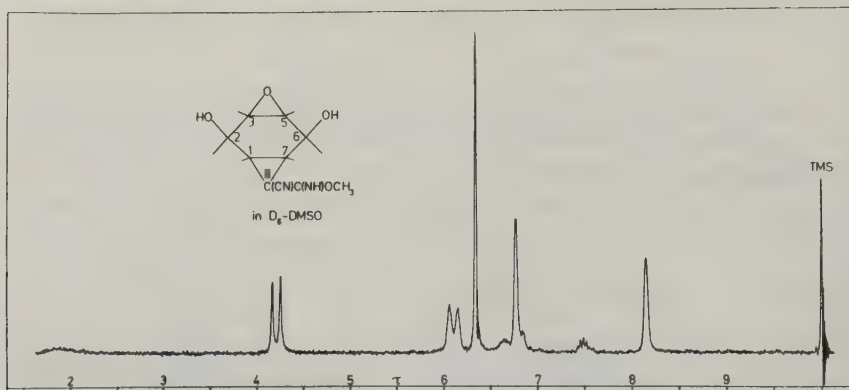
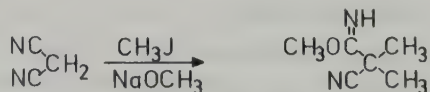


Abb. 29: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 85

$\tau = 2$ (br.s, NH), 4.2 (d, $J = 5.5$ Hz, OH), 6.10 (d, 2,6-H),
6.32 (s, OCH_3), 6.75 (mc, 3,5-H), 8.14 (mc, 1,7-H).

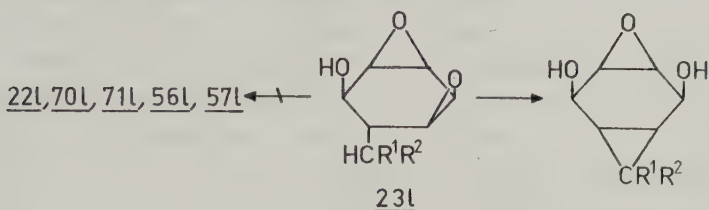
Die bei der Reaktion beobachtete nucleophile Addition von Methylalkohol an eine (aktivierte) Cyangruppe tritt auch bei der Methylierung von Malodinitril auf (126):



Produkte, die einer einfachen Alkylierung eines oder zweier Äquivalente der CH-aciden Komponente entsprechen, konnten bei diesen Reaktionen nicht nachgewiesen werden. Offensichtlich ist in beiden Fällen die intramolekulare Zweitsubstitution von 231 erheblich schneller als die intermolekulare.

Damit schien kaum eine Chance gegeben zu sein, durch Umsetzung mit polyvalenten Carbanionen zu Trisubstitutionsprodukten 561 zu gelangen. Die gezielte Umsetzung von 10 mit Cyanid als monovalentem Anion erwies sich nach Untersuchungen in unserem Arbeitskreis als schwierig, da die Substitution offensichtlich von mehreren Nebenreaktionen begleitet ist (127); die Brauch-

barkeit von 10 als Ausgangssubstanz für carbocyclische cis-Trishomobenzole ist demnach fraglich*.



2.4.3.2. Substitution von 10 mit Hydrazinen

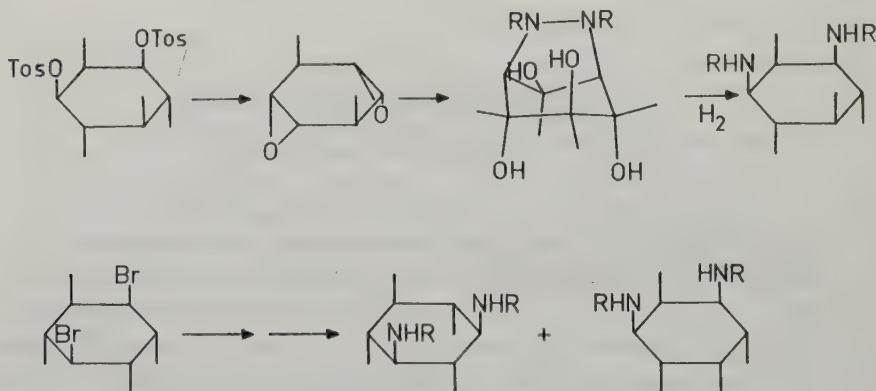
2.4.3.2.1. Reaktion von 10 mit N,N'-Dimethylhydrazin

Die Tatsache, daß in keinem der oben genannten Fälle ein scyllo-Substitutionsprodukt nachgewiesen werden konnte**, zeigt, daß 1,3,5-Trisubstitution (und wahrscheinlich auch

* Die Synthese von einigen cis- und trans-Bishomoverbindungen ausgehend von den Dibromiden 27 und 28 gelang durch Umsetzung mit Cyanessigsäuremethylester bzw. Malodinitril (127). Wegen sterischer Abschirmung durch endo-ständige Substituenten ist jedoch eine Verwendung zur Synthese isocyclischer cis-Trishomobenzolverbindungen wenig aussichtsreich (vgl. auch (128)).

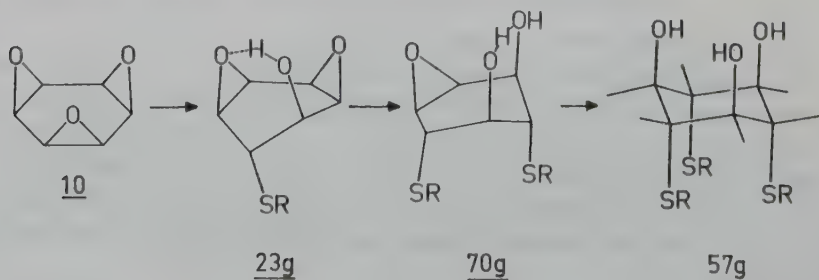
** Die Umsetzung von 10 mit Thioessigsäure ist einer der wenigen Fälle einer nucleophilen Öffnung, bei welcher (hier sogar beträchtliche Mengen) scyllo-Produkt erhalten wurde (113). Die Erklärung hierfür ist möglicherweise in der schlechten Wasserstoffbrücken-Acceptor-Fähigkeit des Schwefels (s.S.65) und in dem relativ unpolaren Reaktionsmedium zu suchen (reine Thioessigsäure), das die (relative) Stabilisierung der all-axialen Konformieren der Zwischenstufen durch Wasserstoffbrücken der freien

1,3-Disubstitution) in allen Fällen kinetisch benachteiligt ist. Um diese Verbindungen eventuell zugänglich zu machen, wurde untersucht, wie sich 10 gegenüber $\alpha,8$ -divalenten Nucleophilen verhält. Die Wahl fiel zunächst auf Hydrazine, von denen bekannt war, daß sie sich mit 1,3-Inositditosylaten (bzw. "1,4-Inositdibromiden") zu 1,3-N-N-überbrückten Derivaten umsetzen, die leicht durch katalytische Hydrierung in cis-1,3-Diamine übergehen (98, 102, 103).



(Fortsetzung der Fußnote von S. 79)

en Hydroxi-Gruppen zum Epoxidsauerstoff begünstigt (129) und somit nach der Fürst-Plattner-Regel die Bildung des scyllo-Produktes erleichtert (117).



Durch Umsetzung von 10 mit N,N'-Dimethylhydrazin in wäßriger Lösung können 35 % eines kristallinen Produktes 86 gewonnen werden, dessen Analyse mit den berechneten Werten einer Additionsverbindung im Verhältnis 1:1 vereinbar ist. Das ^1H -NMR-Spektrum weist unsymmetrische Struktur aus, zeigt aber keine Ähnlichkeit mit den Spektren der Monosubstitutionsprodukte 23.

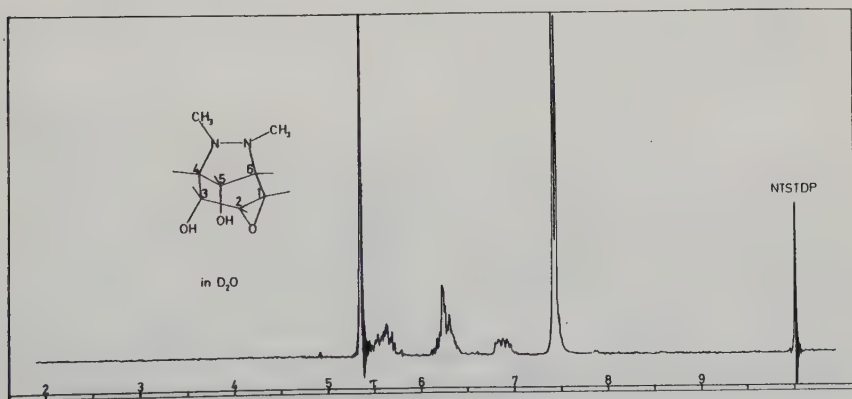
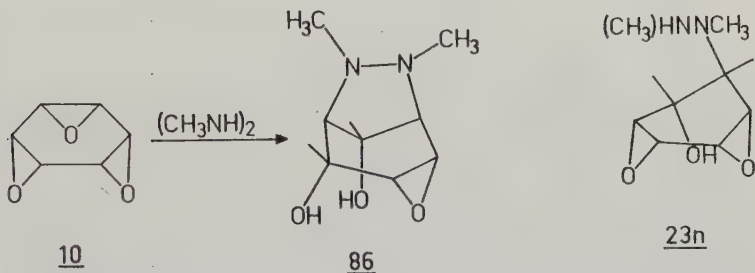


Abb. 30: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 86

$\tau = 5.44 - 5.72$ (m, 2 H), $6.1 - 6.45$ (m, 3 H), $6.77 - 6.98$ (m, 1 H), 7.41 (s, CH_3), 7.44 (s, CH_3)

270 MHz (CDCl_3): $\tau = 5.48$ (br.s., 1 H), $5.5 - 5.8$ (br.s., 2 OH), 5.76 (m, 1 H), 6.27 (t, 1 H), $6.35 - 6.53$ (m, 2 H), 6.95 (m, 1 H), 7.44 (s, CH_3), 7.47 (s, CH_3).

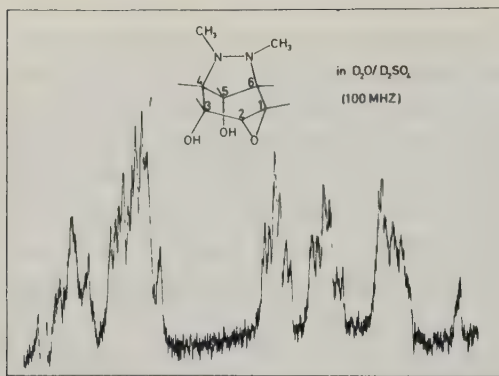
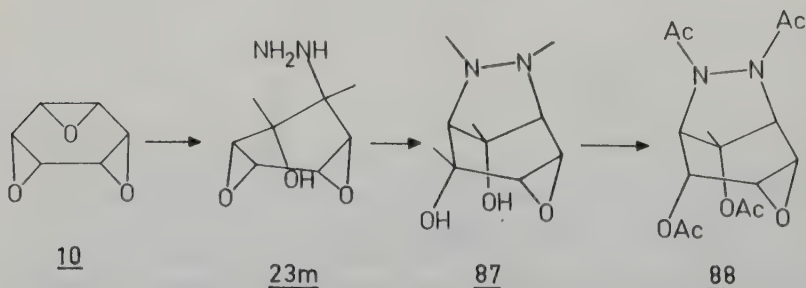


Abb. 31: 100 MHz-
 ^1H -NMR-Spektrum
von 86

2.4.3.2.2. Reaktion von 10 mit Hydrazin

Ein laut ^1H -NMR-Spektrum zu 86 analoges Produkt erhält man durch Umsetzung von 10 mit 1 M Hydrazinlösung unter kontrollierten Bedingungen, wobei man bis zu 96 % des kristallinen Monoadduktes 87 isolieren kann.



Die Bildung eines kristallinen Tetraacetats 88 aus 87 (Acetanhydrid/Pyridin) spricht gegen eine Diepoxidstruktur 23m, die, zumindest unter den angewandten milden Bedingungen, nur die Einführung von drei Acetylgruppen erklären könnte (130). Zudem sind im ^1H -NMR-Spektrum von 88 nur zwei Epoxidprotonen zu erkennen ($\tau = 6.3 - 6.7$).

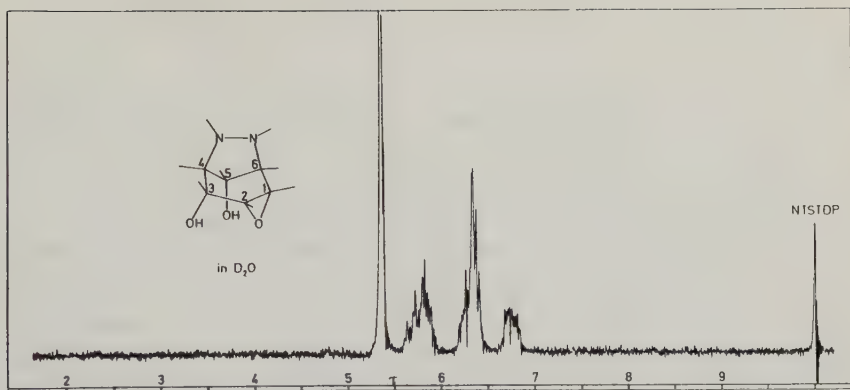


Abb. 32: 60 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 87

$\tau = 5.6 - 5.95$ (m, 2 H), $6.15 - 6.45$ (m, 3 H), $6.67 - 6.85$ (m, 1 H).

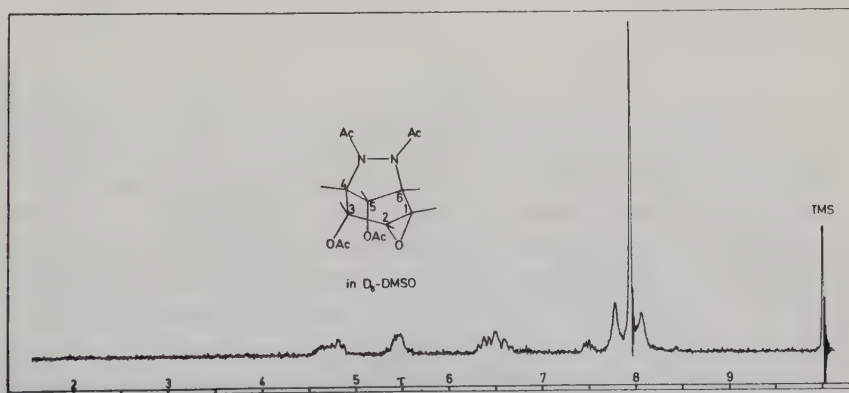


Abb. 33: 60 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 88

$\tau = 4.55 - 4.90$ (m, 2 H), $5.3 - 5.6$ (m, 2 H), $6.3 - 6.7$ (m, 2 H), 7.77 (br.s, 3 H), 7.94 (s, 6 H), 8.05 (br.s, 3 H).

2.4.3.2.3. Oxidation von 87 zur Azoverbindung 89

In Übereinstimmung mit Struktur 87 gewinnt man durch Oxidation von 87 mit Quecksilberoxid in Wasser in 96 % Ausbeute eine kristalline Verbindung, deren UV-Spektrum auf eine Azo-gruppe hinweist ($\lambda_{\max}$ ($\log \epsilon$) = 350 nm (1.99)) und die als 89 charakterisiert ist. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist außerordentlich linienreich und deutet auf eine unsymmetrische Verbindung hin.

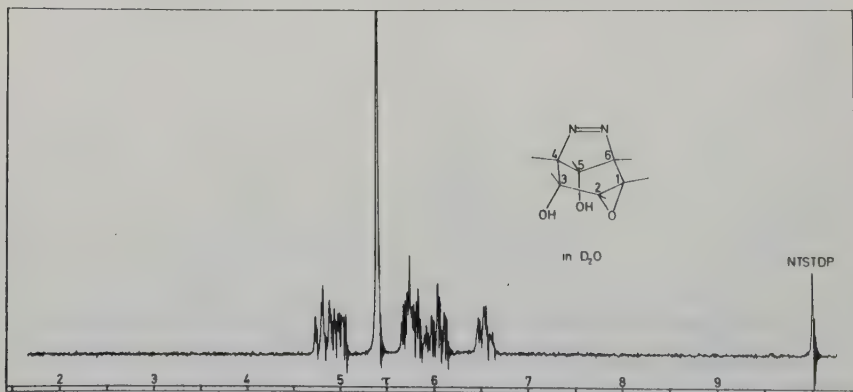
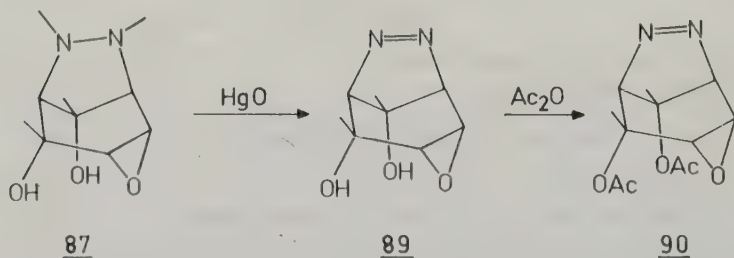


Abb. 34: 60 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 89

$\tau = 4.70 - 5.10$ (m, 2 H), $5.62 - 6.18$ (m, 3 H), $6.45 - 6.67$ (m, 1 H).

Durch Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin erhält man daraus ein kristallines Diacetat 90, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wiederum

die Anwesenheit von nur zwei Epoxidprotonen belegt.

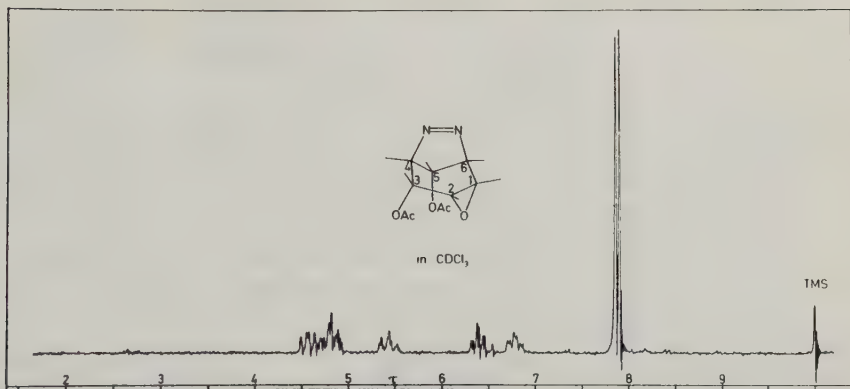


Abb. 35: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 90

$\tau = 4.57$ (t, 1 H), 4.67 - 4.96 (m, 2 H), 5.44 (t, 1 H),
6.40 (t, 1 H), 6.78 (t, 1 H), 7.85 (s, 3 H), 7.90 (s,
3 H).

2.4.3.2.4. Darstellung von scyllo-Inosatriamin-1,3,5 57o

Durch Reaktion von 10 (oder 87) mit überschüssigem wasserfreiem Hydrazin bei 100°C gelangt man zu einem (nicht kristallisierbarem) Produkt, dessen ^1H -NMR-Spektren deutlich Spiegelsymmetrie aufzeigen und dem durch Vergleich mit der analogen bekannten Verbindung 91 (98), die all-axiale scyllo-Struktur 92 zugewiesen werden muß*.

* Die selbe Stereochemie der Epoxidöffnung wird auch mit HCl beobachtet. Das Produkt dieser Reaktion wurde jedoch weder isoliert noch charakterisiert; durch Reaktion mit S -Nucleophilen wie HS^- , PhS^- und $\text{Ph-CH}_2\text{S}^-$ sind ebenfalls scyllo-Produkte zugänglich (131, 132).

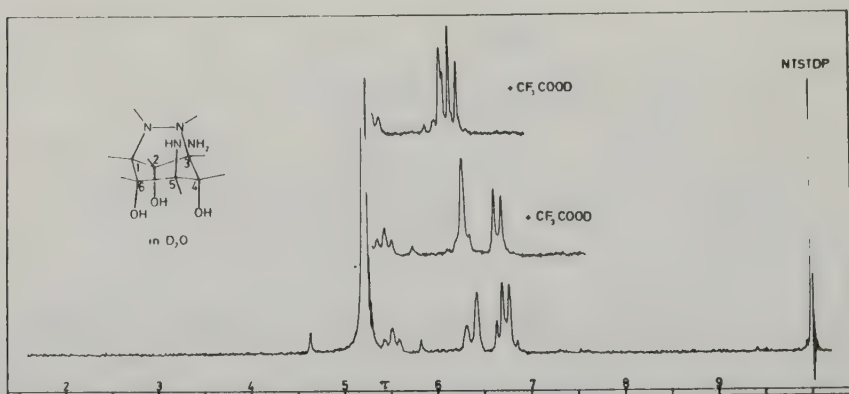
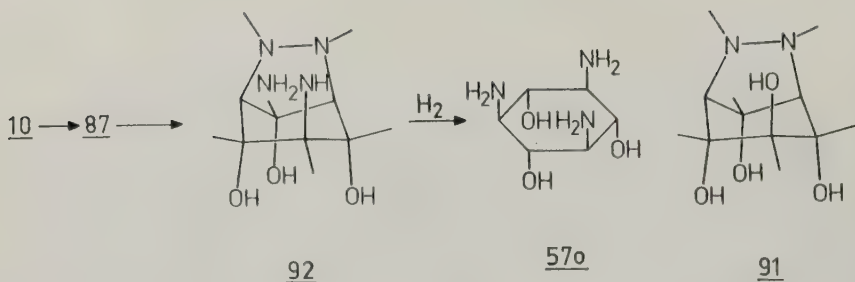
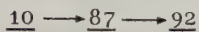


Abb. 36: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 92

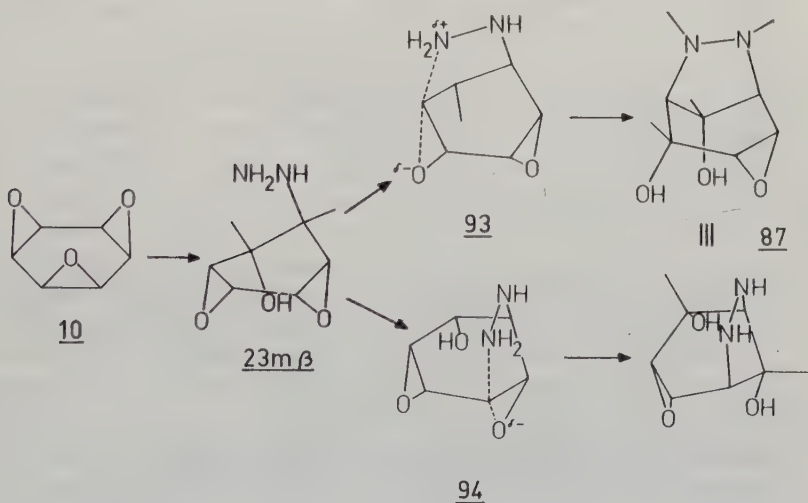
	H_1 (H_3)	H_2	H_4 (H_6)	H_5	$J_{1,2}$ (Hz)	$J_{4,5}$ (Hz)
<u>91</u>	6.77	5.58	6.48	5.81	4.7	6.6
<u>92</u>	6.75	5.51	6.40	6.75	4.7	6.5

Auf eine weitere Charakterisierung von 92 wurde wegen dessen Unbeständigkeit verzichtet. Katalytische Hydrierung von 92 liefert den bekannten, bislang jedoch sehr schlecht zugänglichen 1,3,5-Triamino-1,3,5-tridesoxi-scyлло-Inosit (57o) in 85 % Ausbeute (99).

2.4.3.2.5. Ursachen der Regiospezifität der Reaktionsfolge



Die gegenüber intramolekularer 1,4- oder 1,2-Substitution weitaus begünstigte 1,3-Substitution zu 87 (bzw. 86) folgt aus der Fürst-Plattner-Regel (117). Die Zweitsubstitution in 23m (bzw. 23n) erfordert die quasi-axiale Konformation 23m β : diaxiale Öffnung eines zweiten Epoxidringes ist nur in 2- oder 4-Stellung möglich.



Welcher der beiden bleibenden Epoxidringe dabei nucleophil angegriffen wird, kann natürlich nicht entschieden werden, doch ist - nach Modellbetrachtungen - der Übergangszustand 93 weniger gespannt als 94 und mithin wahrscheinlicher.

Daß 87 beim Umsetzen mit Hydrazin überwiegend das scyllo-Substitutionsprodukt 92 ergibt, ist vermutlich auf die geringere sterische Hinderung eines Angriffes in 2- gegenüber eines Angriffes in 1-Position zurückzuführen; daß trotz der quasi-all-axialen Struktur von 87 beide Reaktionsmöglichkeiten be-

stehen, zeigt die Reaktion von 87 mit Hydroxidionen. Dies steht durchaus mit der Fürst-Plattner-Regel in Einklang und ist auf die "Halbwannenkonformation" des Systems 91 bzw. 92 zurückzuführen (98) (*S.89).

2.4.3.2.6. Zusammenfassung der Substitutionen von 10 mit divalenten Nucleophilen

Reaktion von cis-Benzoltrioxid 10 mit Cyanessigester bzw. Malodinitril unter Natriummethylat-Katalyse führt zu den tricyclischen Derivaten 83 und 85.

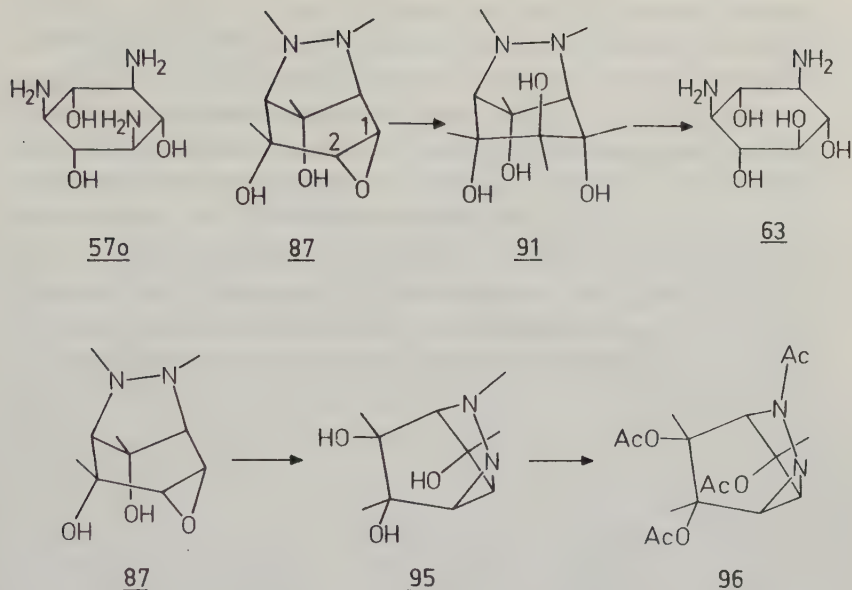
Reaktion von 10 mit N,N'-Dimethylhydrazin bzw. Hydrazin ergibt die intramolekularen 1,3-Disubstitutionsprodukte 86 und 87. Aus 87 ist mit Acetanhydrid/Pyridin ein kristallines Tetraacetat 88 und mit Quecksilberoxid eine kristalline Azoverbindung 89 zugänglich. 89 reagiert mit Acetanhydrid/Pyridin zu einem kristallinen Diacetat 90. Sowohl 10 als auch 87 ergeben bei der Umsetzung mit überschüssigem, wasserfreien Hydrazin das Bisaddukt 92, das mit Raney-Nickel hydriert gute Ausbeuten an scyllo-Inosatriamin-1,3,5 570 liefert.

2.4.4. Synthese von Streptamin 63

2.4.4.1. Umlagerung der Hydrazoverbindung 87

Es war die strukturelle Ähnlichkeit von 570 mit Streptamin 63, was die Frage aufwarf, ob dieses nicht durch Hydrolyse des Epoxidringes in 87 und anschließende hydrogenolytische Spaltung der N-N-Bindung synthetisierbar wäre.

Die Behandlung von 87 mit wäßriger Säure führt jedoch nicht zu einer Hydrolyse des Epoxidringes, sondern zu einer in ihrer Leichtigkeit überraschenden Umlagerung 87 → 95 unter Nachbargruppenbeteiligung eines Hydrazinstickstoffs.



Es zeigt sich, daß diese Umlagerung weitgehend pH-unabhängig ist und auch beim Erhitzen in alkalischer Lösung eintritt *. Die Reaktion mit anderen O-Nucleophilen wurde nicht untersucht, da wohl kein anderes O-Nucleophil existiert, das bei

* Spätere Untersuchungen von H.W.SCHNEIDER (132) ergaben, daß auch eine alkalische Hydrolyse des Epoxidringes bei Raumtemperatur zu erreichen ist, nur greift dabei das Hydroxidion nicht in 2- sondern in 1-Stellung unter Ausbildung des chiro-konfigurierten Produktes an. Diese etwas überraschende Regiospezifität hat vermutlich elektronische und konformative Ursachen. Für Verbindung **91** wurde aufgrund der H-H-Kopplungskonstanten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine eingeebnete Wannenkonformation wahrscheinlich gemacht; eine Konformation, die durch trans-diaxiale Öffnung des Epoxidringes unter Angriff des sterisch anspruchslosen Hydroxidions in 1-Stellung erreicht werden kann.

höherer Nucleophilie als Hydroxidionen bzw. Wasser geringere sterische Ansprüche aufweist; die Chancen, diese Umlagerung unterdrücken zu können, waren damit sehr gering*.

Das Tetraacetat 88 erlitt sowohl in saurer als auch in alkalischer Lösung durch Verseifung der N-Acetylgruppen Umlagerung zum Aziridin 95. Die Reaktion mit Acetanhydrid/Schwefelsäure führte zu einem Gemisch von mindestens vier verschiedenen Produkten; sie wurden nicht weiter untersucht.

Die Strukturzuordnung des kristallinen 95 ergab sich aus der Analyse und dem ^1H -NMR-Spektrum, dessen Übersichtlichkeit die Entnahme sämtlicher Kopplungskonstanten ermöglichte.

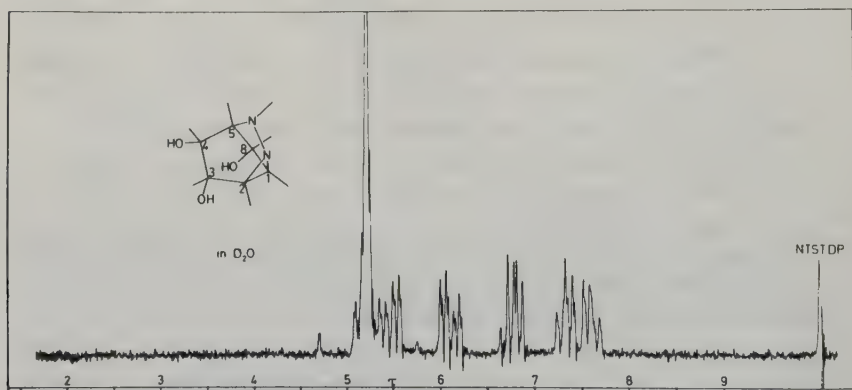


Abb. 37: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 95

$\tau = 5.17$ (mc, 8-H), 5.49 (mc, $J_{3,4} = 8.6$ Hz, 3-H), 6.10 (mc, $J_{4,5} = 3.8$ Hz, $J_{4,8} = 1.3$ Hz, 4-H), 6.80 (dd, $J_{5,8} = 5.6$ Hz, 5-H), 7.35 (mc, $J_{1,2} = 5.7$ Hz, $J_{1,3} = 1.2$ Hz, $J_{1,8} = 4.5$ Hz, 1-H), 7.60 (mc, $J_{2,3} = 4.2$ Hz, $J_{2,8} = 1.3$ Hz, 2-H).

* Eine Hydrolyse des Epoxidringes der Azoverbindung 89 war wegen deren Zersetzlichkeit in saurem und basischem Medium nicht zu erreichen.

Unter der (berechtigten) Annahme, daß die Signale bei höchstem Feld den Aziridinprotonen entsprechen, läßt sich durch Doppelresonanzexperimente eine vollständige Zuordnung sämtlicher Protonen verwirklichen. Durch ^{13}C - ^1H -heteronucleare Doppelresonanz kann man damit die ^{13}C -Signale zuordnen, deren zwei bei höchstem Feld (38.0 und 38.8 ppm) im übrigen ebenfalls auf einen Aziridinring hinweisen.

Durch Acetylierung ist aus 95 das (kristalline) Tetraacetat 96 erhältlich, in dessen ^1H -NMR-Spektrum die Signale der Aziridinprotonen gegenüber denen von 95 eine nur unwesentliche Tieffeldverschiebung erfahren (0.3 bzw. 0.5 ppm), während alle anderen Signale um 1.1 - 1.6 ppm entschirmt werden.

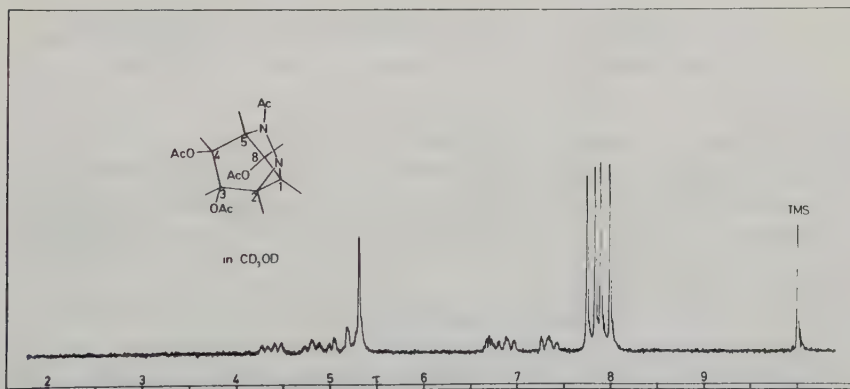


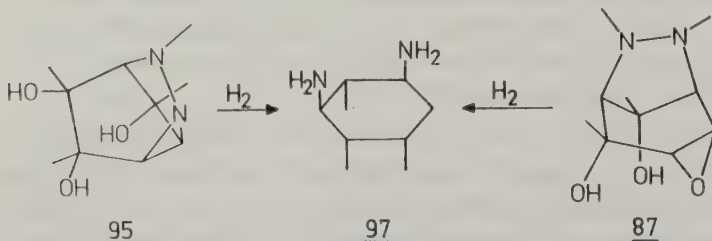
Abb. 38: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 96

$\tau = 4.20 - 4.53$ (m, 1 H), 4.78 (t, 1 H), 4.94 - 5.40 (m, 2 H), 6.86 (t, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 7.76 (s, CH_3), 7.83 (s, CH_3), 7.89 (s, CH_3), 7.99 (s, CH_3).

Versuche, 95 durch Hydrolyse des Aziridinringes für Synthesen auszunutzen, führten sowohl in saurer ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) als auch in alkalischer Lösung zur Zersetzung unter Bildung schwarzer, teeriger Produkte.

Nach Untersuchungen von H.W.SCHNEIDER (132) liefert Hydrie-

rung von 95 (wie auch von 87) in guter Ausbeute 2,4-Diamino-1,2,4-tridesoxi-chiro-inosit (97), ein bislang unbekanntes, potentiell biologisch aktives cis-1,3-Inosadamin.



2.4.4.2. Maskierung der Hydrazofunktion in 87 mit Maleinsäureanhydrid

Um die Nachbargruppenbeteiligung bei der Hydrolyse von 87 auszuschließen, mußten Schutzgruppen für die Hydrazinstickstoffatome gefunden werden, welche die Nucleophilie ausreichend herabsetzen und später von 87 unter günstigen Bedingungen entfernenbar sind.

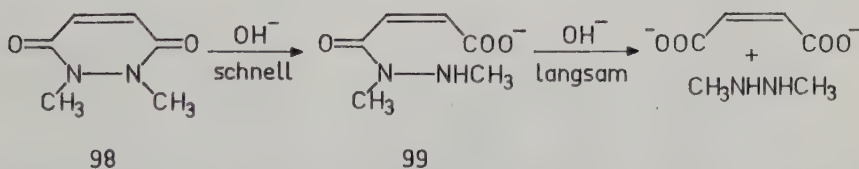
Der Versuch, einer selektiven N-Acetylierung von 87 mit Acetanhydrid/Methanol zeigte, daß unter diesen Bedingungen die erste Acetylgruppe sehr viel schneller eingeführt wird als die zweite, woraus geschlossen werden kann, daß umgekehrt eine Acetylgruppe bei der Verseifung auch leichter abgespalten wird als die andere. Dadurch ist während der Hydrolyse des Acetylierungsproduktes von 87 ein Schutz von 6-N offensichtlich nur mit 50 % statistischer Wahrscheinlichkeit gewährleistet (s. auch Verseifung des Tetraacetats 88).

Auf der Suche nach einer entweder basen- oder säurestabilen Schutzgruppe für Amine bzw. N,N'-disubstituierte Hydrazine, deren Abspaltung entweder hydrogenolytisch, sauer oder alkalisch möglich ist, fiel die Wahl auf Pyridazindione, die im stark sauren Milieu stabil sind, in der Regel sogar unter

diesen Bedingungen gebildet werden. Da eine derartige Darstellung wegen der Instabilität von 87 nicht in Frage kam, wurde nach einer alternativen Bildung dieser Verbindungsklasse unter milderen Bedingungen gesucht.

Mit N,N'-Dimethylhydrazin als Modellschubstanz zeigte sich, daß bei der Umsetzung mit Maleinsäureanhydrid in Methanol bei 0°C (Bildung einer kanariengelben Lösung) und Erwärmen der Lösung auf 50°C nach Zusatz von Wasser und eventuell katalytischen Mengen Schwefelsäure (133), eine gute Ausbeute an Pyridazindion 98 (134) zu erreichen war, sofern man dafür sorgte, daß während der Reaktion immer Maleinsäureanhydrid und nicht Dimethylhydrazin im Überschuß vorhanden war.

Das so dargestellte 98 erwies sich als völlig stabil gegen verdünnte Salzsäure bei 100°C, wurde jedoch alkalisch relativ leicht wieder abgespalten, wobei man kernresonanzspektroskopisch die Zwischenstufe 99 wahrscheinlich machen konnte.



Die Reaktion schien zunächst einheitlich zu verlaufen, da man nach beendeter Reaktion das Auftreten von nur einem N-CH₃-Signal beobachtete. Die Tatsache, daß das Maleat-Signal nur die halbe geforderte Intensität aufwies, konnte jedoch auch auf eine (in Bezug auf das Hydrazin) uneinheitliche Reaktion hinweisen. Die Frage, ob die alkalische Hydrolyse eine geeignete Deblockierungsreaktion ist, blieb also noch zu klären.

Die Umsetzung von 87 mit Maleinsäureanhydrid unter den genannten Bedingungen ergab in 99 % Ausbeute kristallines 100, in dessen ¹H-NMR-Spektrum die beiden Protonen bei höchstem Feld eine augenfällige Entsprechung in Kernresonanzspektrum der Azoverbindungen 89 und 90 haben.

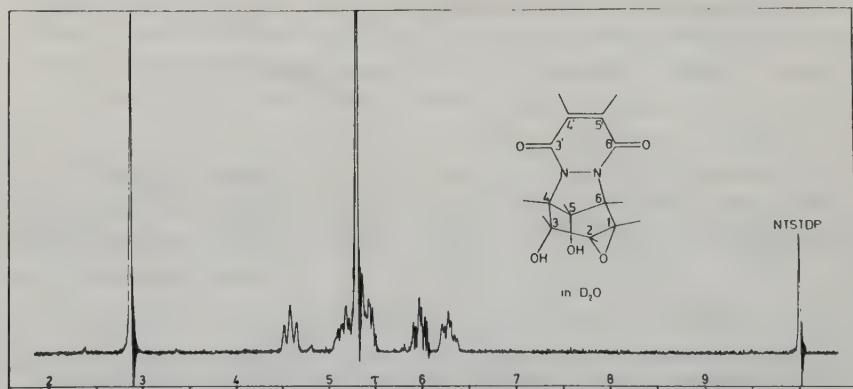
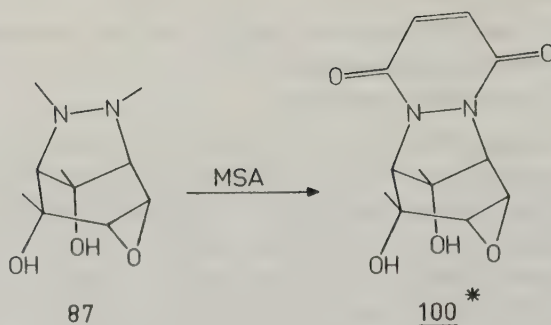


Abb. 39: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 100

$\tau = 2.90$ (s, $4', 5'-\text{H}$), 4.60 (t, $5-\text{H}$), $5.05 - 5.55$ (m, 3 H), 6.00 (mc, 1 H), 6.30 (mc, 1 H).

Das Signal bei tiefstem Feld (außer Olefinen) $\tau = 4.60$ ppm spaltet offensichtlich in allen Verbindungen mit 1,3-Hydrazo-

* Der allgemeine Screening-Test von 100 und 95 war negativ. Es wurde außerdem festgestellt, daß 100 (wie auch 95) keine Wirkung am Sarkom 180 der Maus und keinen Einfluß auf das Gewicht der Milzen hat.

Struktur zu einem Pseudotriplett mit einer Kopplungskonstanten von 4 - 5.5 Hz auf (s.o.). Die Pyridazindionteilstruktur von 100 wurde durch Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ - (135) und UV-Spektren (136) mit Literaturwerten abgesichert.

2.4.4.3. Hydrolyse des Epoxidringes von 100

Die Verseifung von 100 zu 101 gelingt in 94 % Ausbeute durch fünfstündiges Erhitzen mit 5 prozentiger Schwefelsäure auf 100°C .

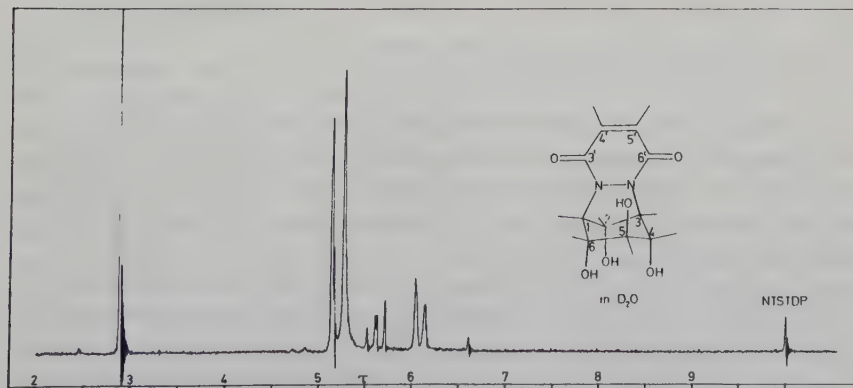
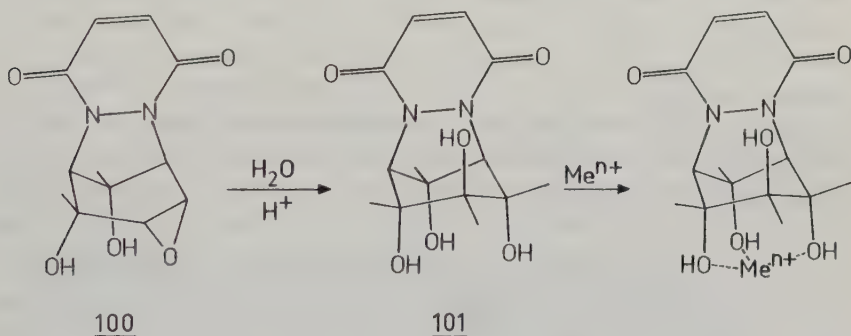


Abb. 40: 60 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 101

$\tau = 2.90$ (s, 4', 5'-H), 5.15 (mc, $J_{1,2} \approx 5.5$ Hz, 1,2,3-H),
 5.62 (dd, 5-H), 6.08 (d, 4,6-H).

Bei der Verseifung von 100 zu 101 sind keine Hinweise auf die Bildung eines isomeren Produktes vorhanden.

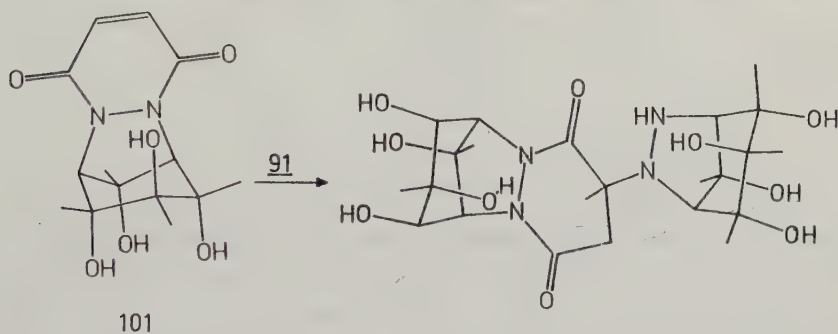
Das kristalline 101 ist offenbar ein starker Komplexbildner für mehrwertige Ionen. Durch Kristallisation aus saurer Lösung, die mit einem V2A-Spatel in Kontakt kam, wurde eine Probe erhalten, die im ^1H -NMR-Spektrum in D_2O eine extrem starke Linienverbreiterung zeigte, welche erst durch Zusatz von Spuren Cyanid aufgehoben werden konnte (Komplexierung paramagnetischer Übergangsmetallionen). Eine Eisen-III-chlorid-Lösung, die 101 enthielt, schied auf Zusatz von Natriumhydroxid kein Eisen-III-hydroxid aus. Diese Komplexbildungstendenz von 101 ist auf Grund dreier cis-ständiger (quasi-) axialer Hydroxi-Gruppen nicht ungewöhnlich und wird z.B. auch beim cis-Inosit beobachtet, der mit Calciumionen stabile Komplexe bildet ($\log K_1 \sim 9$ (137)).

2.4.4.4. Demaskierung der Hydrazo-Gruppe von 101 und Hydrierung zu Streptamin 63

Die alkalische Hydrolyse von 101 mit ca. 5 Äquivalenten Natriumhydroxid verlief etwas langsamer als mit der Modells substanz 98, vermutlich auf Grund größerer sterischer Hinderung.

Die Reaktion war in erheblichem Maße von Nebenreaktionen begleitet; nach Hydrogenolyse der Reaktionsmischung und Ansäuern mit Schwefelsäure konnte nur wenig (ca. 20 %) Streptaminsulfat isoliert werden. Eine ^1H -kernresonanzspektroskopische Untersuchung dieser Reaktion zeigte, daß wie bei der Modells substanz 98 zunächst eine rasche Öffnung des Pyridazindion-Ringes zum offenkettigen Maleinsäurehydrazid und dann langsame Abspaltung des Maleat-Anions erfolgte. Am Ende der Hydrolyse war aber nur ca. 20 % der erwarteten Menge Maleat vorhanden. Der Rest könnte möglicherweise durch Michael-Addition

der freien Hydrazo-Gruppe an das α,β -ungesättigte System von 101 (oder vielleicht auch an 102) verbraucht worden sein, eine Annahme, die die geringe Ausbeute an Streptamin erklären würde.

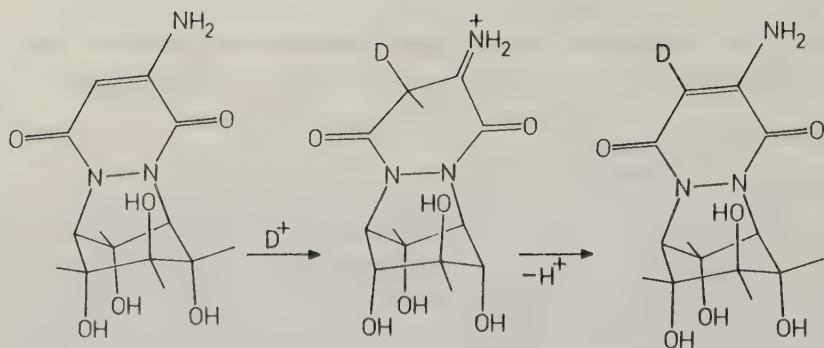


Vielleicht würde eine alkalische Hydrolyse unter hydrierenden Bedingungen zu besseren Ausbeuten an Streptamin führen. Eine solche Reaktion hätte sich jedoch aus technischen Gründen nur in größeren Ansätzen (ca. 0.1 mol) verwirklichen lassen, da keine kleinen Hydrierautoklaven vorhanden waren.

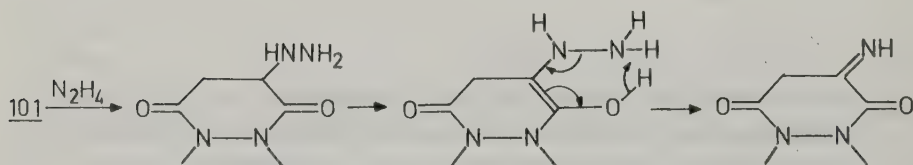
Der Versuch, aus 101 die Schutzgruppen mit überschüssigem Hydrazin zu entfernen, führt in stark schwankenden Ausbeuten zu dem Aminopyridazindion 103, dessen Pyridazindionring nicht von Hydrazin gespalten wird.

Die Struktur von 103 ergibt sich aus der Analyse der freien Verbindung und des Tetraacetats 104 sowie dem Massenspektrum von 104 und aus der Tatsache, daß - ^1H -NMR-spetrometrisch beobachtbar - das olefinische Proton $5'\text{-H}$ in $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ langsam austauscht, was mit Struktur 103 über eine Protonierung an C-5' zum Immoniumion und Deprotonierung zum deuterierten Enamin leicht erklärt werden kann.

Als Mechanismus der Bildung von 103 kann eine cyclische Hydridverschiebung vorgeschlagen werden. Eine ähnliche Reaktion wurde bei der Umsetzung von Tropon mit Hydrazin beobachtet (138).



103



→ **103**

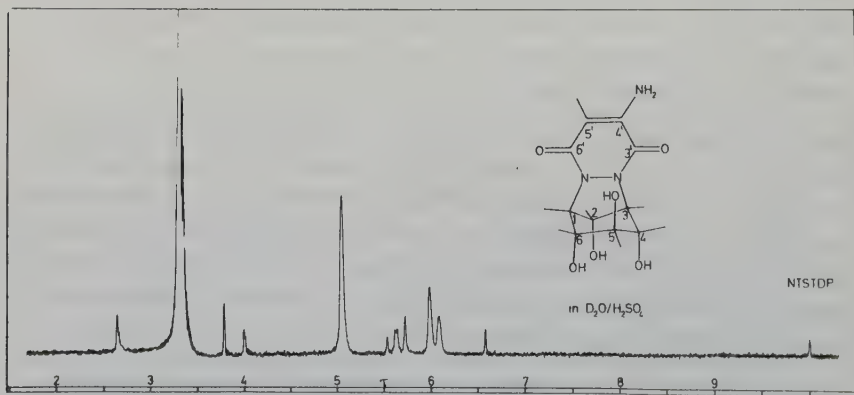


Abb. 41: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von **103**

$\tau = 3.80$ (s, 5'-H), 5.04 (br.s, 1,2,3-H), 5.62 (dd, 5-H), 6.01 (d, 4,6-H).

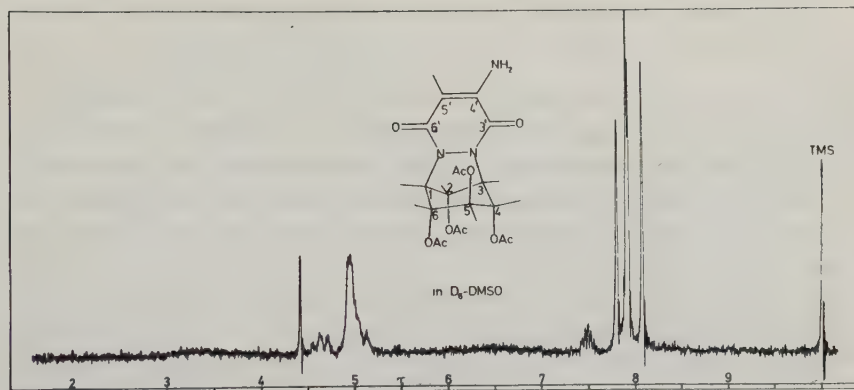


Abb. 42: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 104

$\tau = 4.43$ (s, $5'\text{-H}$), 4.65 (t, 5-H), $4.86 - 5.18$ (m, 5 H), 7.80 (s, CH_3), 7.90 (s, CH_3), 7.92 (s, CH_3), 8.07 (s, CH_3).

Um diese unerwünschte Nebenreaktion auszuschließen, wurde die dafür verantwortliche Doppelbindung in 101 durch Hydrierung beseitigt; bei Verwendung von Palladium auf Calciumcarbonat (134) konnten 100 % des kristallinen Hexahydropyridazindions 105 gewonnen werden, dessen Struktur sich eindeutig aus der Analyse und dem Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von 101 und 105 ergibt.

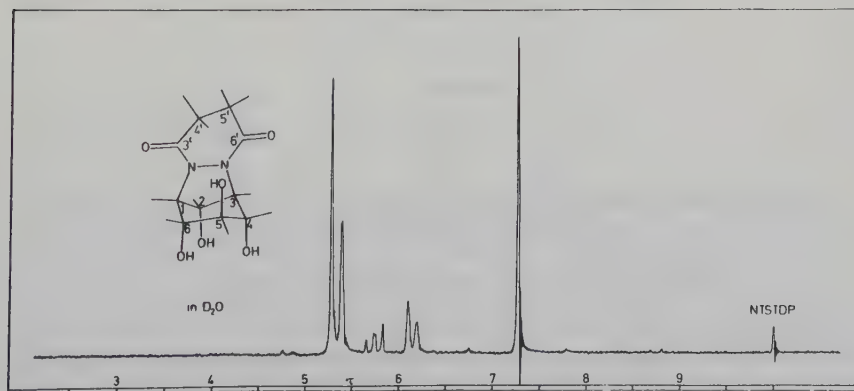


Abb. 43: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 105

$\tau = 5.45$ (mc, 1,2,3-H), 5.75 (dd, 5-H), 6.13 (d, 4,6-H), 7.26 (s, 4',5'-H).

105 liefert nach Umsetzung mit Hydrazinlösung, anschließender Hydrierung über Raney-Nickel und Zusatz von Schwefelsäure eine 73 prozentige Ausbeute an Streptaminsulfat, das zur Identifizierung in Streptaminhexaacetat überführt und mit einer authentischen Probe* verglichen wurde.

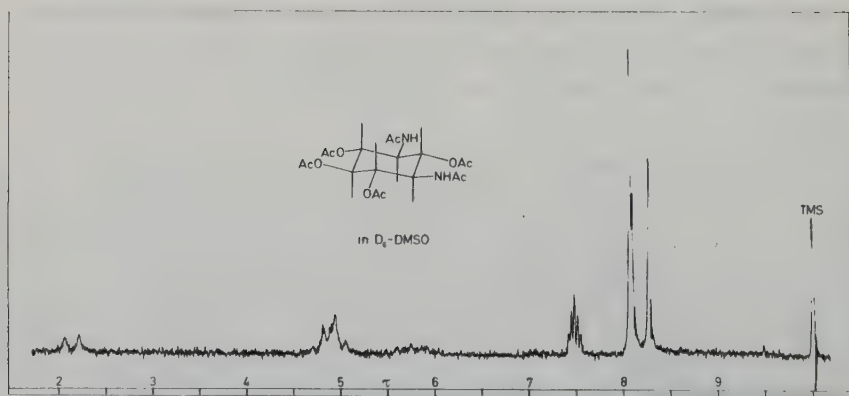
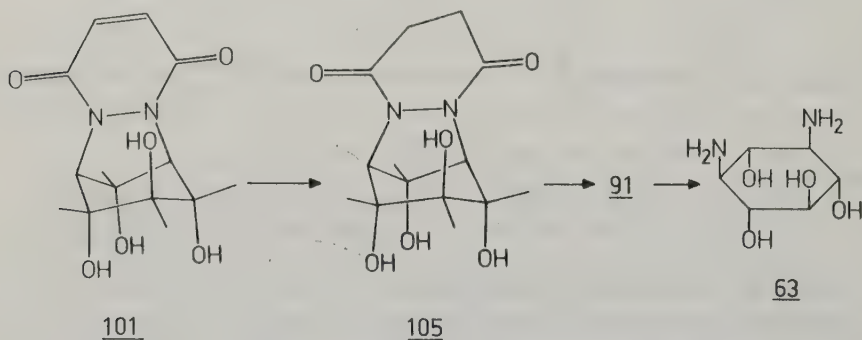


Abb. 44: 60 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 63

* Für Überlassung einer Probe von Streptaminhexaacetat danken wir Prof. F.W.LICHTHENTHALER.

2.4.4.5. Synthese von Streptamin 63 unter Maskierung von 87
mit Phthalsäureanhydrid

Da die Empfindlichkeit der Maleinsäureschutzgruppe gegenüber nucleophilem Angriff von Hydrazinen eine etwas umständliche Zweistufendemaskierung erforderlich machte, wurde nach einer Schutzgruppe ohne diesen Nachteil gesucht. Hier bot sich - nach einer Anregung von H.KÖNIG (DMP 2 535 754) - die Phthalsäure an. Die Umsetzung von 87 mit Phthalsäureanhydrid - unter analogen Bedingungen wie die Umsetzung mit Maleinsäureanhydrid vorgenommen - erbrachte 97 % des kristallinen Phthalazindions 106.

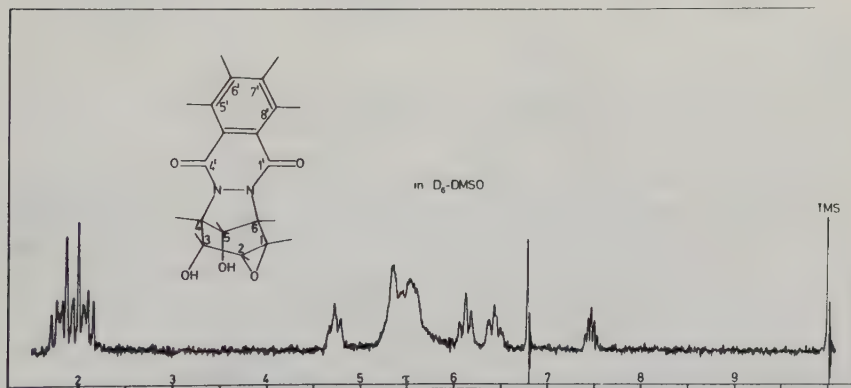


Abb. 45: 60 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 106

$\tau = 1.75 - 2.25$ (m, 5', 6', 7', 8'-H), 4.73 (m, 5-H), 5.2 - 5.8 (m, 3 H), 6.14 (t, 1 H), 6.44 (t, 1 H).

2.4.4.6. Hydrolyse des Epoxidringes von 106

Eine Schwierigkeit beim Arbeiten mit 106 ist dessen Schwerlöslichkeit. Die Hydrolyse des Epoxidringes gelingt jedoch in 98 % Ausbeute durch Erhitzen mit 20 Mol-% Phthalsäure (-anhydrid) in Wasser unter Druck auf 170°C. Die Verbindung 107

fällt zunächst als Monohydrat an, kann jedoch leicht durch Erhitzen im Vakuum wasserfrei erhalten werden.

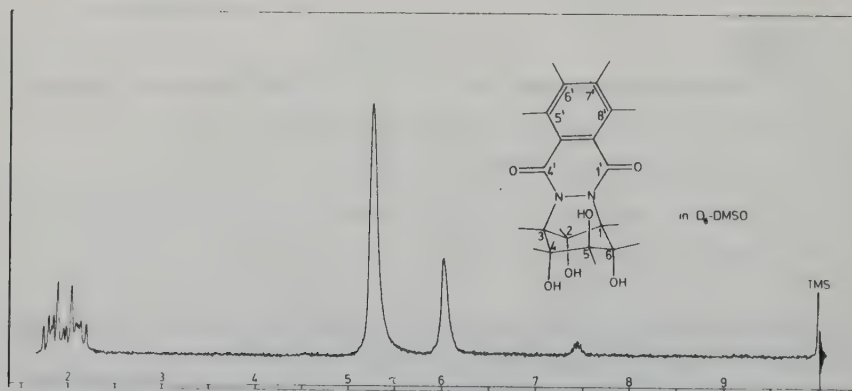
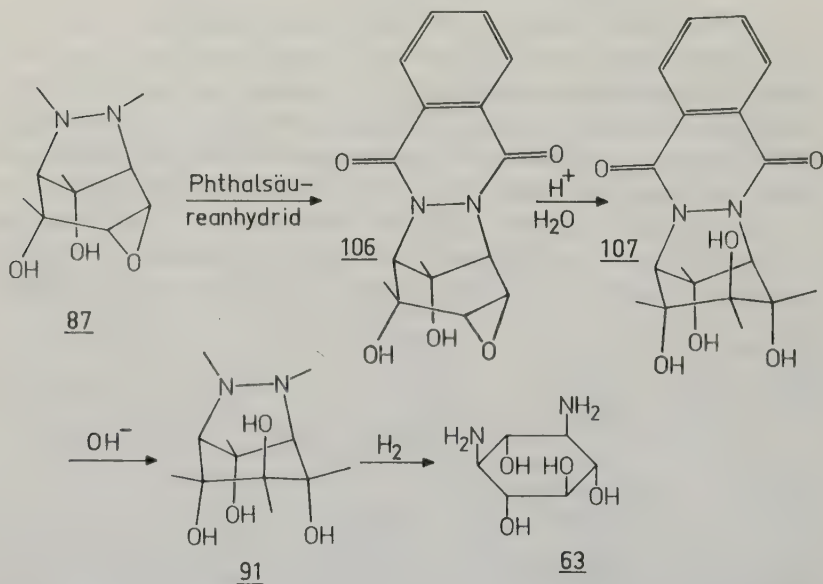


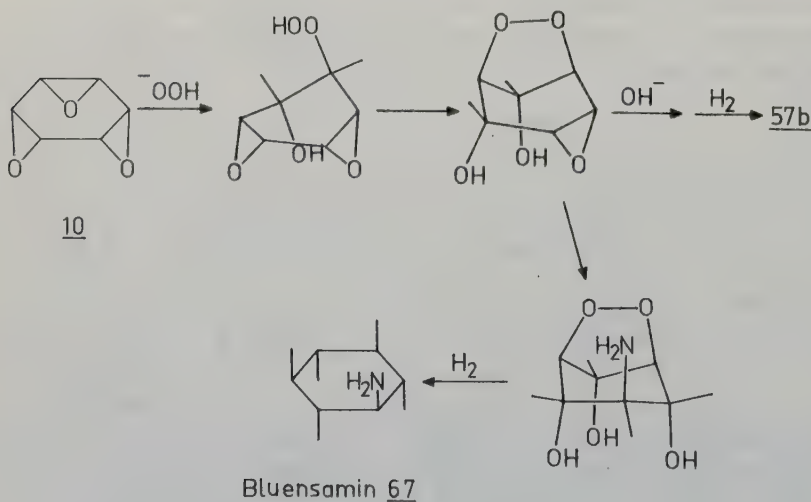
Abb.45: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von **107**

$\tau = 1.9 - 2.27$ (m, 5', 6', 7', 8'-H), 5.3 (br.s), 6.04 (br.s).

Voraussetzung der Reaktionsfolge $10 \rightarrow 108 \rightarrow 110$ war ein exakt abgestimmter pH-Wert des Milieus. Die Lösung durfte nicht so stark alkalisch sein, daß Hydroxylamin in den Schritten $10 \rightarrow 108$ und $110 \rightarrow 111$ bevorzugt als Anion über sein Sauerstoffatom angriff (Hydroxylamin ist auf Grund des -I-Effektes der NH_2 -Gruppe acider als H_2O), andererseits aber noch so stark basisch, daß ein intramolekularer Ringschluß $108 \rightarrow 109 \rightarrow 110$ möglich war.

Es zeigte sich jedoch bereits bei ersten Versuchen, daß sich Hydroxylamin im basischen Milieu schneller zersetzte, als es mit 10 reagierte.

Aus dem selben Grund scheiterte auch die Reaktion von 10 mit wäßrig-alkalischem Wasserstoffperoxid, von der man einen Zugang zu scyllo-Inosit 57b bzw. Bluensamin 67 (106, 107) erhoffte:



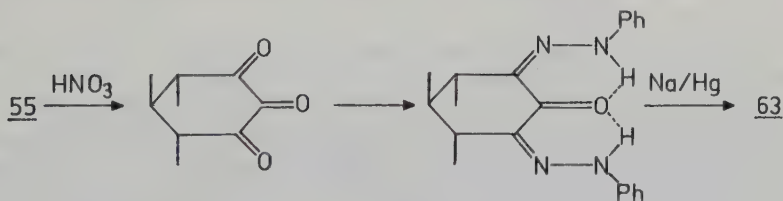
2.4.4.8. Zusammenfassung der Synthese von Streptamin 63,
Diskussion

Über die Reaktionsfolgen $10 \rightarrow 87 \rightarrow 100 \rightarrow 101 \rightarrow 105$
 63 und $10 \rightarrow 87 \rightarrow 106 \rightarrow 107 \rightarrow 63$ gelingt die Synthese
von Streptamin 63 in ca. 12 - 14 % Ausbeute (ausgehend von
Benzol). Sowohl der Versuch der direkten Hydrolyse $87 \rightarrow 91$
als auch der Versuch der Hydrolyse unter Verwendung anderer
Schutzgruppen für die Hydrazofunktion von 87 als in 100 und
 106 führt unter Nachbargruppenbeteiligung eines Stickstoff-
atoms zum Aziridin 95 , das sowohl als freie Base als auch als
Tetraacetat 96 kristallin isoliert werden kann.

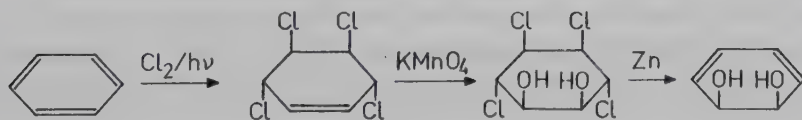
Reaktion von 101 mit Hydrazin führt in schwankender Ausbeute
zu dem Aminopyridazindion 103 , das zusätzlich als Tetraacetat
 104 charakterisiert wurde.

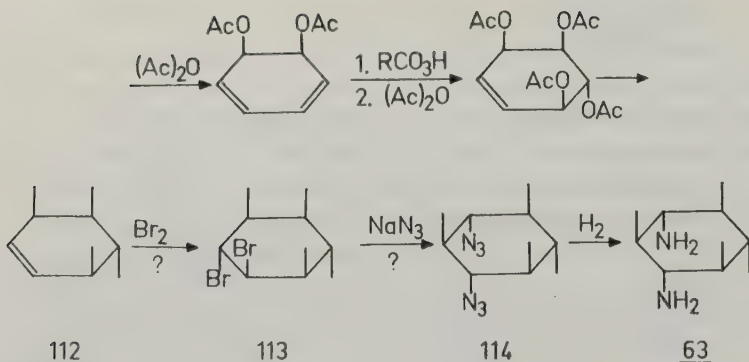
Der Versuch einer Reaktion von 10 mit Hydroxylamin oder mit
Wasserstoffperoxid scheitert an der Zersetzlichkeit dieser
Reagenzien im basischen Milieu.

Die ergiebigste, bislang publizierte (dreistufige) Synthese
von Streptamin 63 geht von myo-Inosit (55) aus und ergibt
1.05 % Gesamtausbeute an Streptaminhexaacetat (100).



Eine andere (neunstufige) Synthese geht (wie die hier beschrie-
bene Synthese) von Benzol aus (97).





Die Gesamtausbeute läßt sich nicht eindeutig berechnen (für die Stufen 112 $\rightarrow$ 113 $\rightarrow$ 114 sind keine Ausbeuten angegeben), sie muß aber unter 1.6 % liegen. Zudem hat die Synthese den Nachteil, mit einem für größere Umsätze ungünstigen photochemischen Schritt zu beginnen.

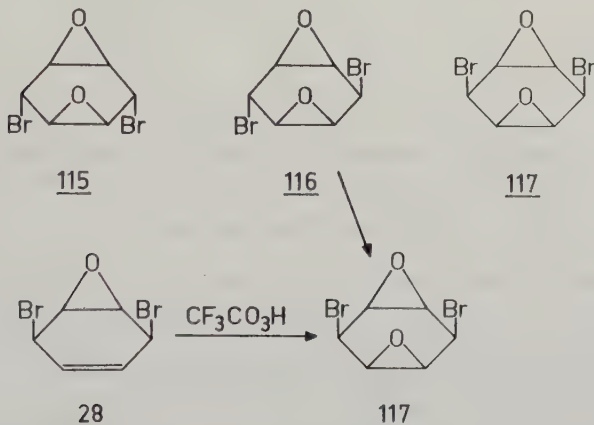
Alle anderen bislang publizierten Synthesen können nur akademisches Interesse beanspruchen, die Synthesewege sind aufwendig und die Ausbeuten sehr gering (95, 96, 98, 99).

2.4.4.9. Ausblick; Epoxidierung von 28

Die präparativen Möglichkeiten der in der Reaktionsfolge 20 $\rightarrow$ 21 $\rightarrow$ 22a $\rightarrow$ 10 erstmals dargestellten Zwischenstufen zur Gewinnung von biologisch bedeutsamen Inositderivaten waren mit der Synthese des Streptamins 63 (und des DL-chiro-Inosits (56b)) nicht notwendigerweise erschöpft. Ausgehend von den Epoxididbromiden 21, 27 und 28 oder von Diepoxididbromiden des Typs 115 - 117 schien ein anderer Einstieg in die Reihe der Inosadiamine mit dem Ziel der Synthese des biologisch aktiven Aktinamins 64 (99 - 103) und des Epistreptamins 118 (98 - 102) möglich; auch eine alternative Synthese des Streptamins 63 konnte in Aussicht genommen werden.

Über Monosubstitutionsprodukte 119 oder 120 war zudem der

Einstieg in die Reihe der Desoxiverbindungen mit dem Ziele der Synthese des DL-Hyosamins 65 (103, 104) und des überaus wichtigen Antibiotikabausteins 2-Desoxistreptamin 66 (104, 105) zu erhoffen, für die bislang nur aufwendige, wenig er-
giebige Synthesen bekannt sind.



Zur Vervollständigung der Reihe der Diepoxide (139) wurde in diesem Zusammenhang das bislang unbekannte all-cis-Isomere 117 (1,2:4,5-Dianhydro-3,6-dibrom-3,6-dideoxy-cis-inosit) durch Epoxidierung von 28 mit Dinatriumhydrogenphosphat gepufferter Trifluorperessigsäure (139) dargestellt.

Die Epoxidierung von 28 verläuft sehr viel langsamer als die der stereoisomeren Bromide 21 und 27 und ist auch nach mehreren Tagen bei Raumtemperatur nicht vollständig. Eine bequemere Bildung von 117 durch Isomerisierung von 116 wurde später eröffnet (48).

Die Struktur des Produktes geht aus seinen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren zweifelsfrei hervor. Die hohe Symmetrie und das hohe Dipolmoment von 117 machen sich in einem entsprechend hohen Schmelzpunkt (224°C) und extremer Schwerlöslichkeit bemerkbar.

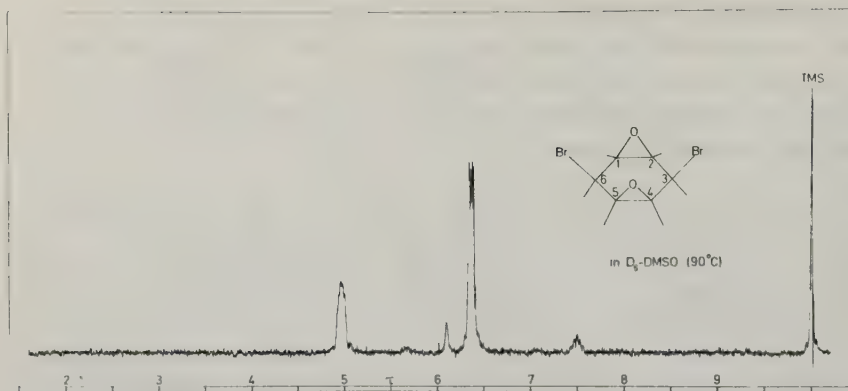


Abb. 47: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von **117**

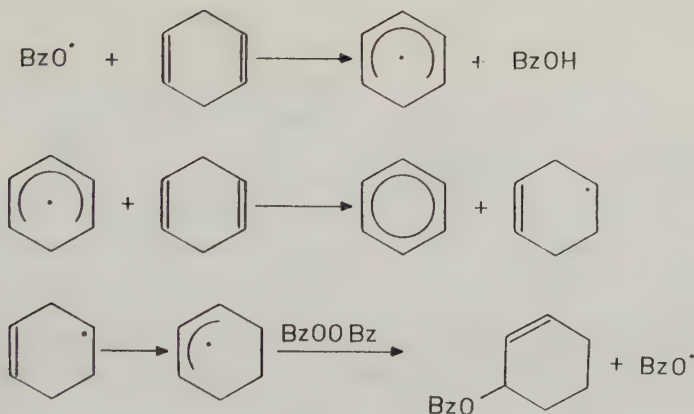
$\tau = 4.97$ (mc, 3,6-H), 6.37 (dd, 1,2,4,5,-H).

2.4.4.10. Versuch der Acyloxidierung von **20**

Um die Derivate **119** und **120** (s.S.116) zugänglich zu machen, wurde zunächst der direkte Weg einer "Acyloxidierung" (140) des Epoxids **20** untersucht.

20 reagierte mit tert-Butylperbenzoat bei 110°C unter Kupfer-II-benzoat-Katalyse jedoch nur sehr langsam und uneinheitlich; nach Aufarbeitung konnten neben Ausgangssubstanz fünf Fraktionen schichtchromatographisch aufgetrennt werden. Keine der Fraktionen war jedoch ^1H -NMR-spektroskopisch einheitlich. Eine weitere Untersuchung dieser Reaktion schien somit kaum sinnvoll.

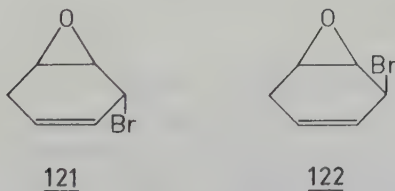
Eine analoge Reaktion mit Cyclohexa-1,4-dien und Benzoylperoxid verlief zwar weitgehend einheitlich, bei dem Produkt (abgesehen von Benzol und Benzoesäure) handelte es sich jedoch nach Aussage des ^1H -NMR-Spektrums um 3-Benzoyloxy-cyclohexen, das wahrscheinlich durch Disproportionierung des Cyclohexadienylradikals etwa folgendermaßen entstand:



Acyloxidierungen sind mithin keine brauchbare präparative Methode zur Gewinnung funktioneller Derivate von 20.

2.4.4.11. Reaktion der Dibromide 21, 27 und 28 mit Acylationen

Als Alternative zur direkten Acyloxidierung des Epoxids 20 bot sich die Substitution der Allylbromide 21, 27 und 28 (bzw. 121 und 122) an.



Die Reaktion von 21, 27 und 28 mit Tetraethylammoniumbenzoat in trockenem Aceton bei Raumtemperatur führt tatsächlich in 95 - 98 % Ausbeute unter strenger $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zu den stereoisomeren Dibenzoaten 123, 124 und 125 der drei bislang unbekannten "Anhydrokondurite" (107).

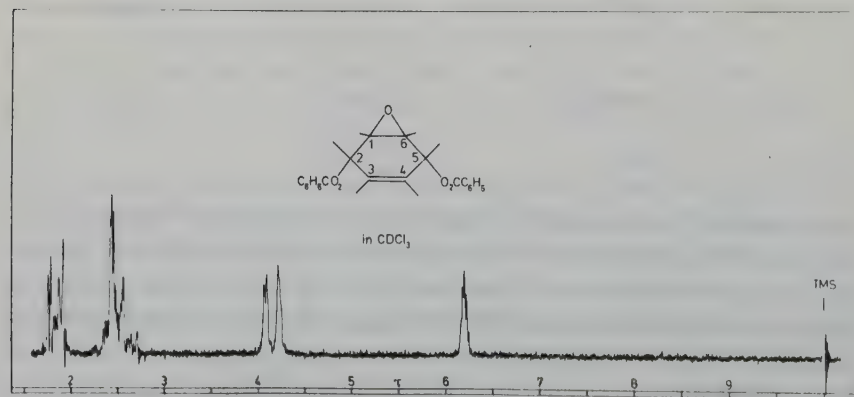
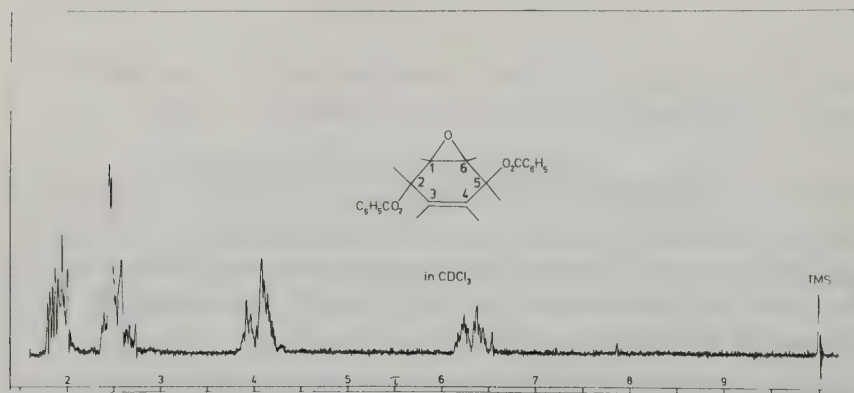
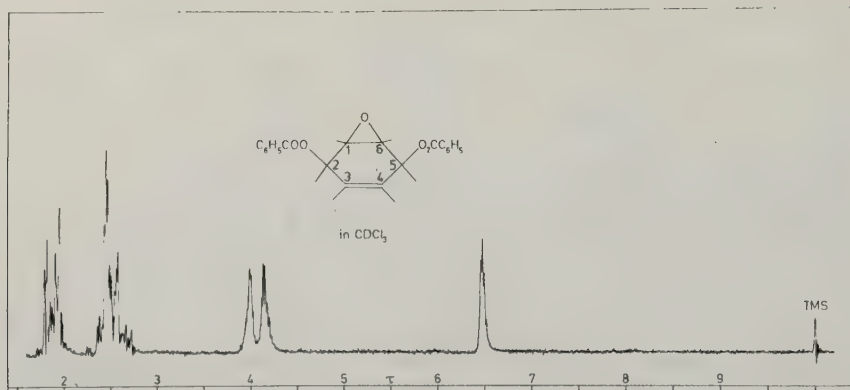
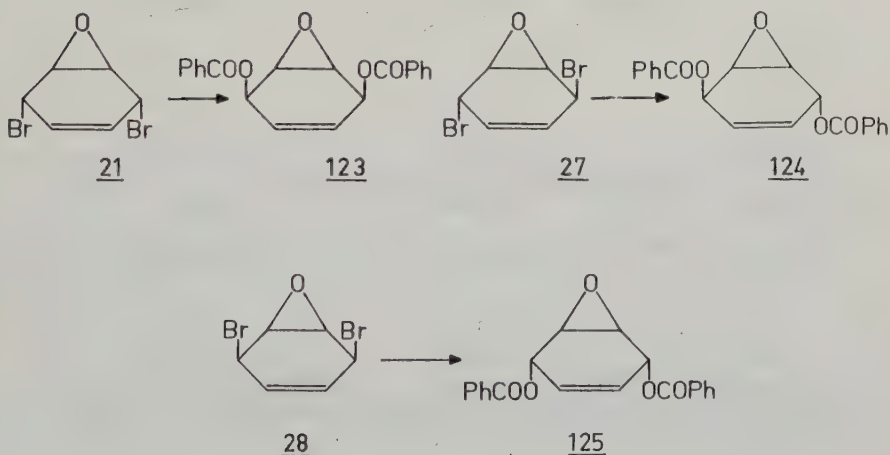


Abb. 48, 49 und 50: 60 MHz ^1H -NMR-Spektren von 123, 124 und 125

Abb. 48: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 123: $\tau = 1.75 - 2.06$ (m, 4 H), 2.33 - 2.70 (m, 6 H), 4.00 (mc, 3,4-H), 4.14 (mc, 2,5-H), 6.48 (mc, 1,6-H).

Abb. 49: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 124: $\tau = 1.75 - 2.04$ (m, 4 H), 2.33 - 2.70 (m, 6 H), 3.92 (mc, 1 H), 4.00 - 4.30 (m, 3 H), 6.23 (mc, 1 H), 6.40 (mc, 1 H).

Abb. 50: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 125: $\tau = 1.70 - 1.97$ (m, 4 H), 2.25 - 2.68 (m, 6 H), 4.07 (mc, 3,4-H), 4.23 (mc, 2,5-H), 6.20 (mc, 1,6-H).

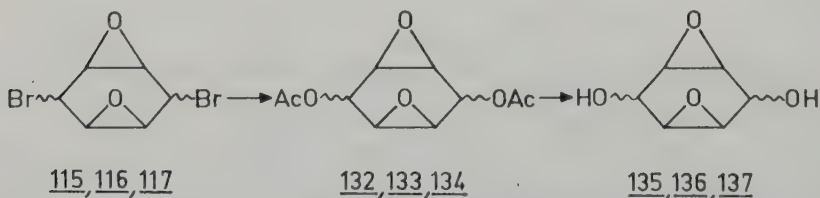
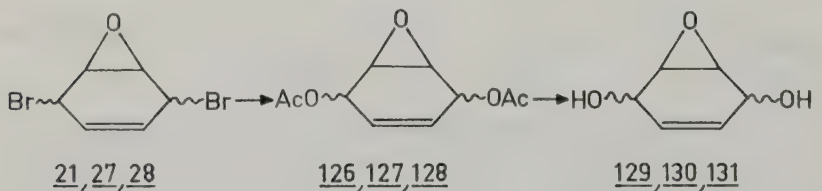


Die unsymmetrische Struktur von 124 folgt aus ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, die zudem recht genau einer Superposition der entsprechenden Spektren 123 und 125 gleichkommen. Die Zuordnungen der Strukturen 123 und 125 gründen sich auf die Differenz der chemischen Verschiebung der allylischen C-Atome, die in der getroffenen Zuordnung sowohl im Vorzeichen als auch dem Betrag nach der der analogen Dibromide 28 und 21 entspricht. Auch die Schmelzpunktdifferenz von 123 und 125 ist sowohl dem Vorzeichen als auch dem Betrag nach der der analogen Dibromide 28 und 21 vergleichbar.

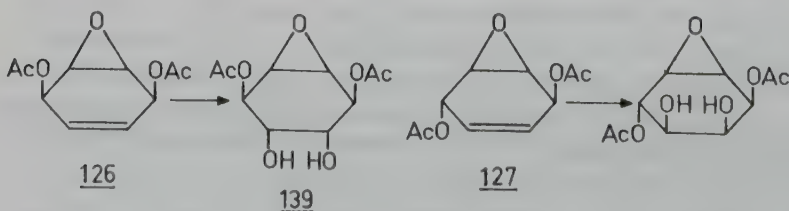
2.4.4.12. Ausblick

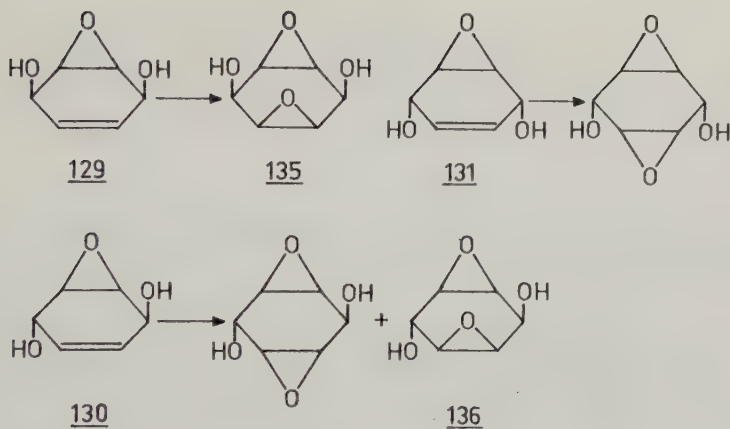
Spätere Untersuchungen in unserem Arbeitskreis von R.KELLER (48) zeigten, daß die Reaktionen $\underline{21} \longrightarrow \underline{123}$, $\underline{27} \longrightarrow \underline{124}$ und $\underline{28} \longrightarrow \underline{125}$ analog auch mit Tetraethyl- oder Tetramethylammoniumacetat durchführbar sind und daß unter etwas drastischeren Bedingungen auch die drei stereoisomeren Diepoxide $\underline{115} - \underline{117}$ umgesetzt werden können.

Durch Verseifung der Acetylgruppen mit Ammoniak/Methanol sind die freien Anhydrokonkurite $\underline{129} - \underline{131}$ und die freien Dianhydroinosite $\underline{135} - \underline{137}$ (141) in nahezu quantitativer Ausbeute zugänglich.



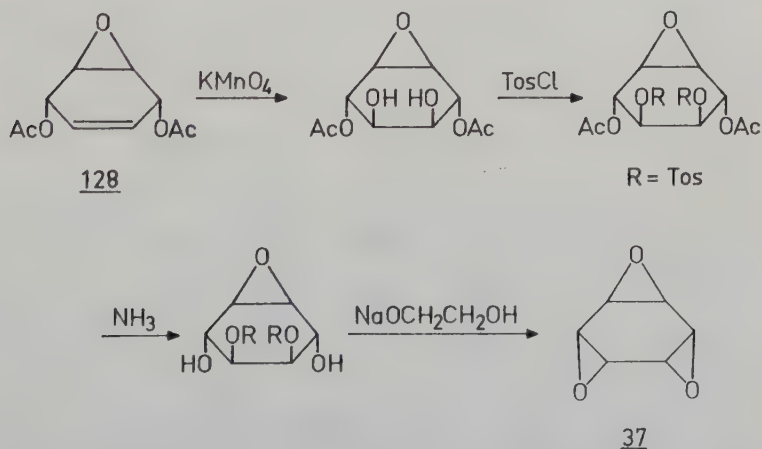
Durch Funktionalisierung der Doppelbindung in $\underline{126} - \underline{131}$ (Epoxidierung, cis-Hydroxilierung) wurde die Palette der leicht zugänglich gewordenen Synthone noch erweitert.



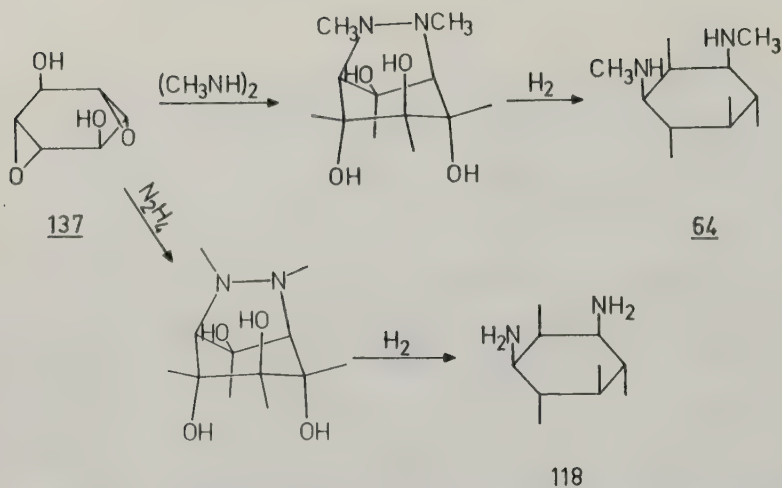


Als Beispiele der bislang aus solchen Verbindungen verwirklichte Synthesen seien erwähnt:

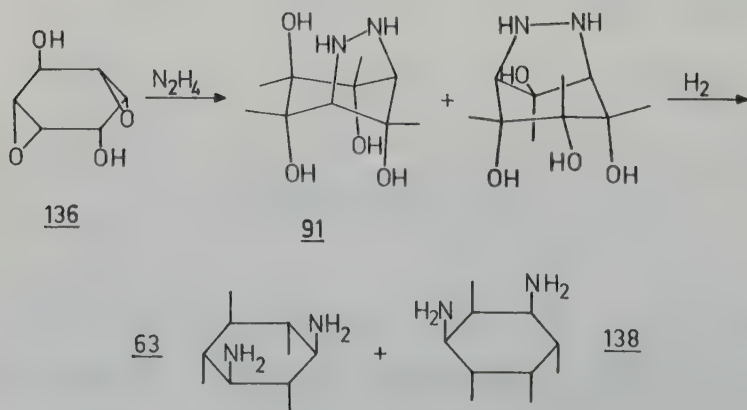
Die Synthese von *trans*-Benzoltrioxid 37 (23, 142) aus 128,



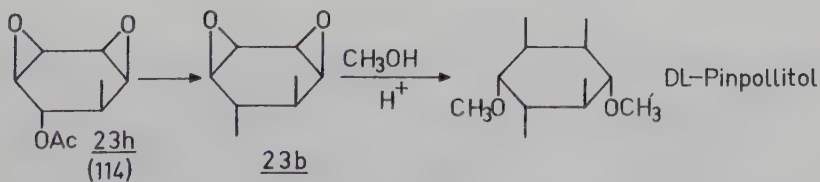
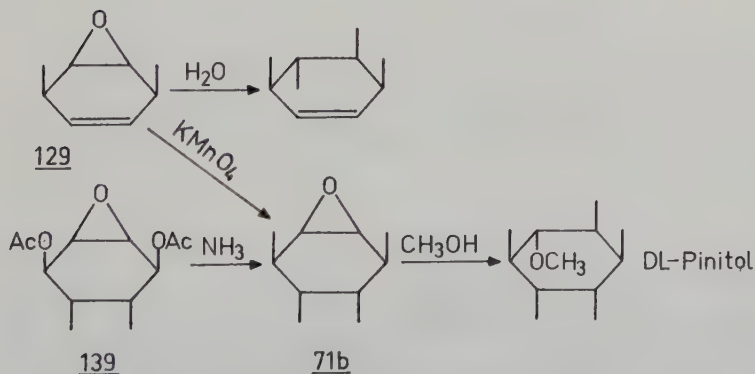
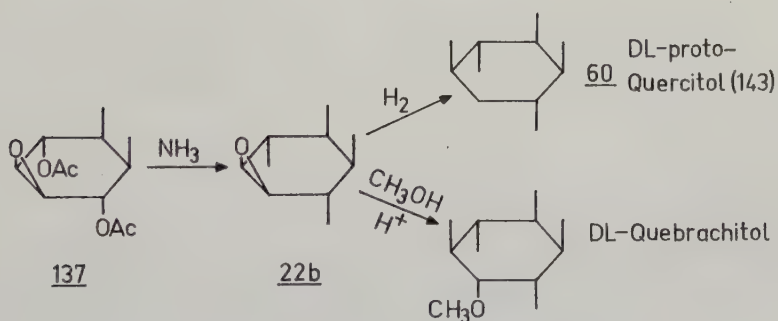
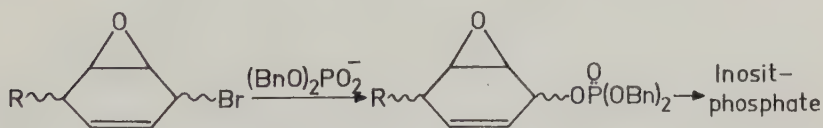
Die Synthese des Actinamins 64 (99 - 103) und des Epistreptamins 118 (98 - 102) aus 137 (48).



Eine Synthese des Streptamins 63 über 136 ist mit etwas geringerem präparativen Aufwand als die hier beschriebene verbunden und erweist sich in Bezug auf die Ausbeute als gleichwertig, obwohl bei der Hydrazinolyse und Hydrierung von 136 neben 63 (50 %) noch 50 % neo-Inosadiamin 138 entsteht (48) (vgl. auch (98)).



Auch die Darstellung natürlich vorkommender oder synthetischer Kondurite, Inositmethylether, Desoxiinosite oder Inositphosphatester aus den genannten Zwischenstufen ist denkbar:

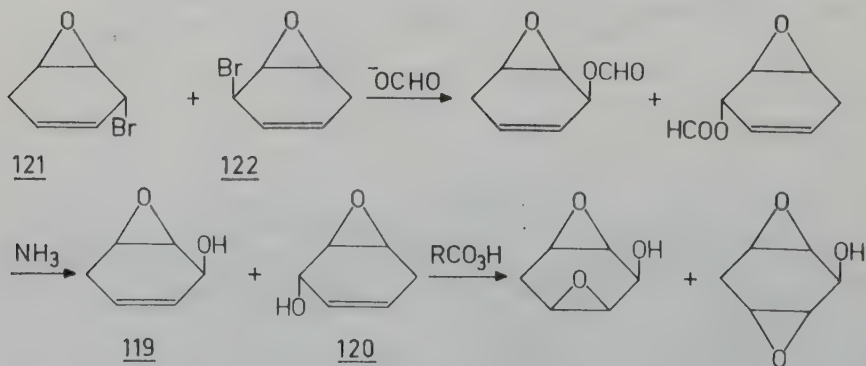


2.4.4.13. Nachweis der Monobromide 121 bzw. 122 in der Mutterlauge der NBS-Bromierung von 20

Nachdem der Austausch des Allylbroms durch Acylationen in der Reihe der Dibromide 21, 27 und 28 in hohen Ausbeuten möglich war, erschien es sinnvoll, diese Reaktionsfolge auch zur Synthese der Epoxycyclohexenole 119 und 120 zu nutzen.

Die Frage, in welchen Mengen die isomeren Monobromide 121 und 122 noch in dem Reaktionsgemisch der NBS-Bromierung von 20 vorhanden waren, interessierte im Zusammenhang mit der Optimierung der Reaktion 20 $\rightarrow$ 21. Durch Umsetzung der Mutterlauge mit Acylationen konnte man mithin zwei Fragen gleichzeitig klären.

Nach Umsetzung des in Chloroform aufgenommenen Rückstandes dieser Mutterlauge mit Tetraethylammoniumformiat, Einleiten von Ammoniak (Verseifen der Esterfunktion) und Extrahieren mit Wasser konnte ein destillierbares Öl gewonnen werden, welches, da es chromatographisch und destillativ nicht auf-trennbar war, zur Derivatisierung mit 3-Chlorperbenzoesäure epoxidiert und mit Methansulfonsäureanhydrid/Pyridin mesyliert wurde. Man gewann zwei chromatographisch trennbare, kristal-line Monomesylate 140 und 141, deren Strukturzuordnung aus den jeweiligen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren hervorgeht (Symmetrie, Kopplungen von 3-H).



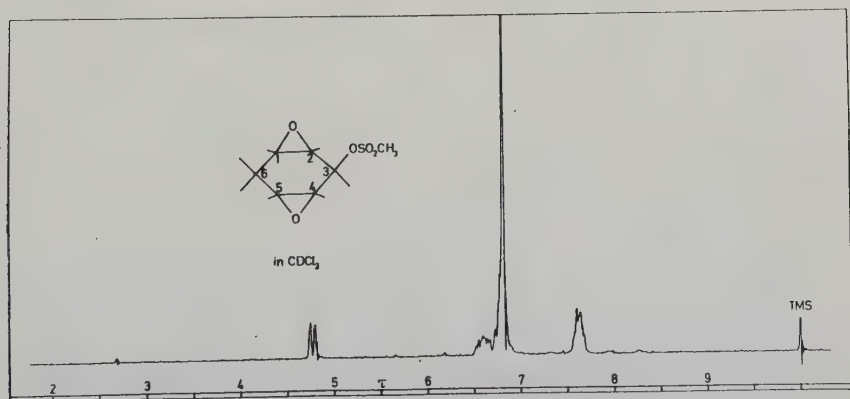
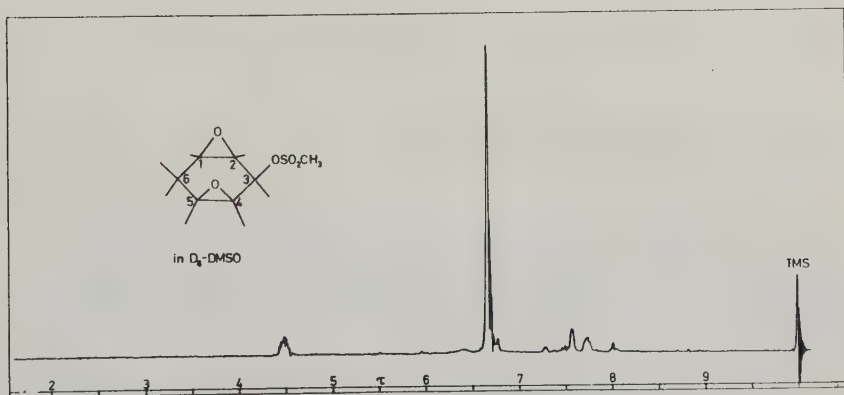
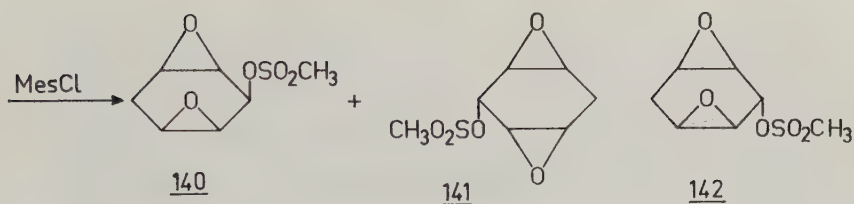


Abb. 51 und 52: 60 MHz ^1H -NMR-Spektren von $\underline{140}$ und $\underline{141}$

^1H -NMR von $\underline{140}$ (D_6 -DMSO): $\tau = 4.47$ (mc, 3-H), 6.67 (mc, 1,2,3,4,5-H und CH_3), 7.25 - 8.09 (m, 6-H).

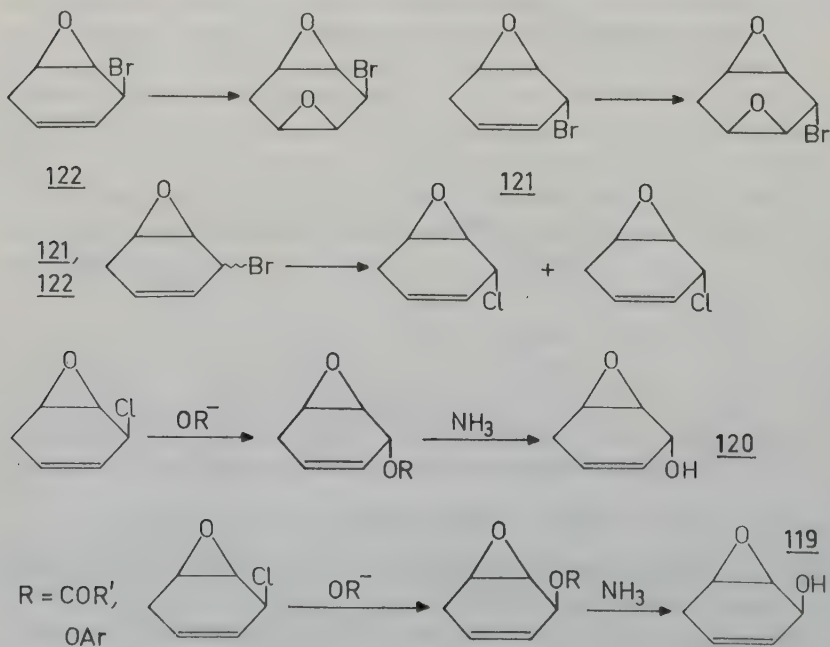
^1H -NMR von $\underline{141}$ ($CDCl_3$): $\tau = 4.75$ (d, 3-H), 6.50 - 6.93 (m, 2H), 6.78 (mc, 5 H), 7.62 (mc, 6-H).

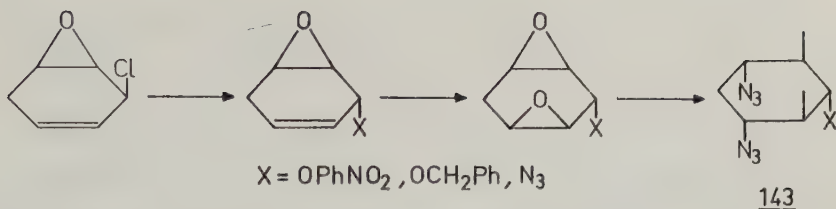
Daß 142 nicht unter den Endprodukten beobachtet werden kann, erklärt sich leicht aus der cis-dirigierenden Wirkung von Hydroxi-Gruppen bei Epoxidierungen mit Persäuren (144).

Aus den isolierten Mengen der beiden Verbindungen 140 und 141 kann der Anteil der isomeren Monobromide in dem Bromierungsansatz zu ca. 10 Mol-% berechnet werden. Ein Rückschluß auf die relative Menge der beiden Isomeren 121 und 122 ist nicht ohne weiteres möglich, da unter den Bedingungen der Substitution auch Isomerisierung auftreten kann.

2.4.4.14. Ausblick

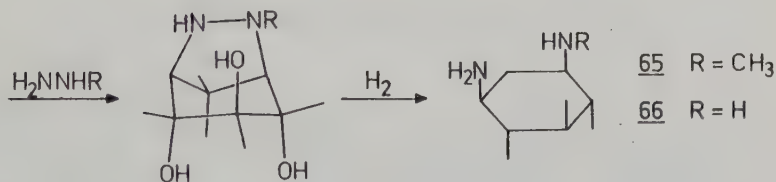
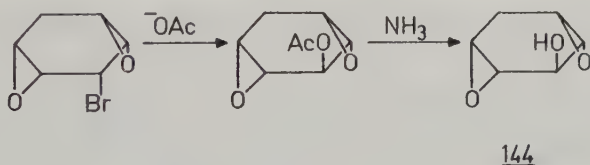
Spätere Untersuchungen von R.KELLER zeigten, daß die NBS-Bromierung geeignet ist, auch die isomeren Monobromide 121 und 122 in sehr guter Ausbeute darzustellen (48, 145). Das Poten-





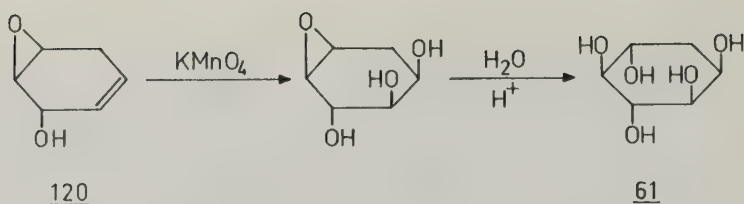
tial dieser Vorstufen zu Synthesen beruht auf analogen Derivatisierungen wie in der Reihe der Dibromide.

Präparativ nutzen ließen sich diese Verbindungen in der erfolgreichen Synthese von 2-Desoxistreptamin 66 (104, 105) und DL-Hyosamin 65 (103, 104).



Erste Versuche, 143, 120 und 144 als geschützte Desoxistreptamine in Glykosidsynthesen einzusetzen, sind im Gange (146).

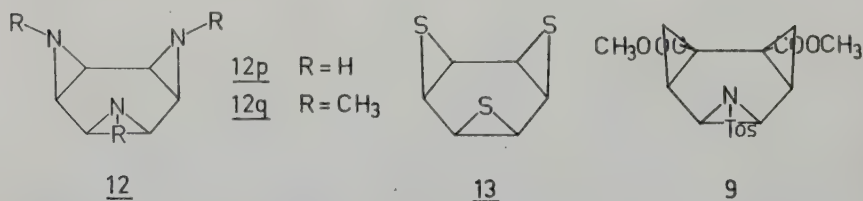
Der Anwendungsbereich der leicht zugänglichen Synthone ist offenbar noch lange nicht erschlossen und könnte der Erforschung von voll- bzw. halbsynthetischen Aminoglykosiden (147) neue Impulse verleihen. Auch die Darstellung der DL-Form des natürlich vorkommenden Desoxiinosits (-)vibo-Quercitol 61 ausgehend von 120 ist denkbar.



2.5. Synthese des cis-Benzoltriimins 12

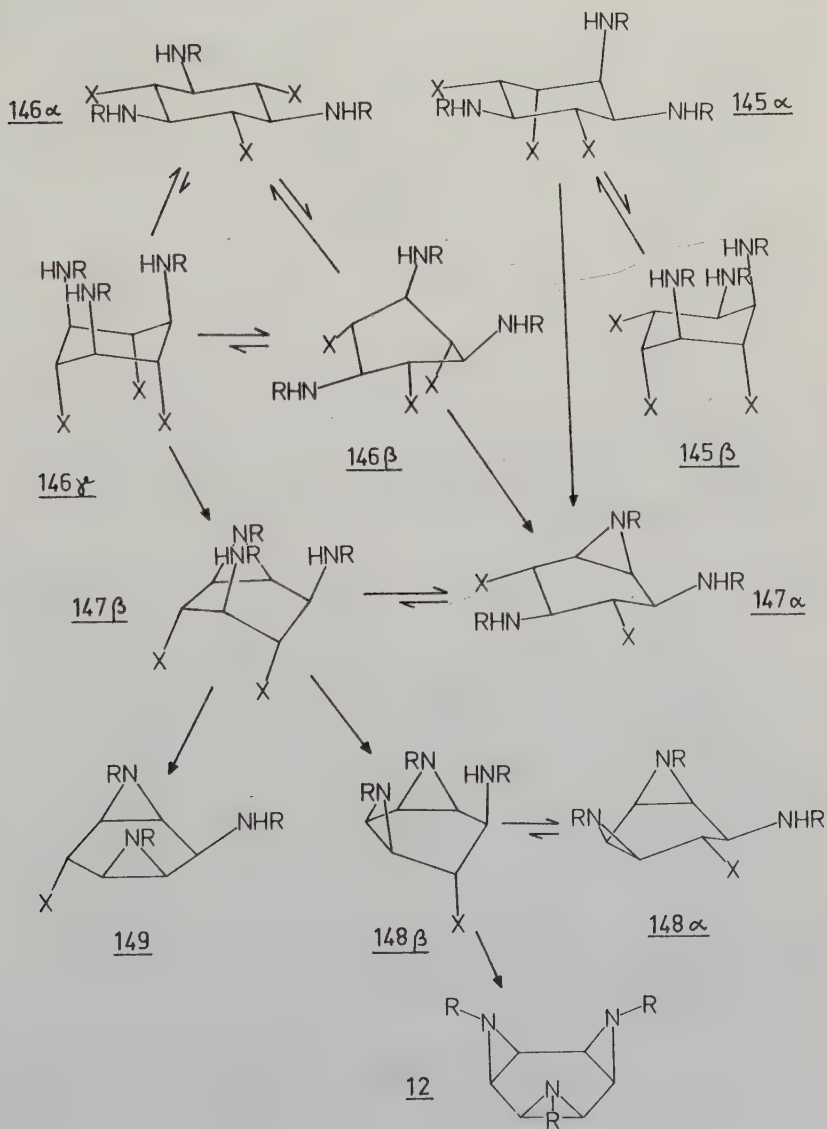
2.5.1. Einleitung und Problemstellung

Nachdem die Probleme einer präparativen Synthese von 10 gelöst waren, konnte ein weiteres Ziel, die Synthese von Tris-hetero-tris- σ -homobenzolen ausgehend von 10 angegangen werden. Das Interesse konzentrierte sich hier zunächst auf die Synthese des cis-Benzoltriimins 12, von dem wiederum relativ hohe Stabilität (verglichen mit dem Thiaanalogen 13 (123)) und eine vielfältige Folgechemie erwartet werden konnte.



Da bis zum Zeitpunkt dieser Arbeit nur ein cis-N-Tosyl-aza-tris- σ -homobenzol 9 (14, 21, 27) bekannt war, konnte man die Aktivierungsenergie der σ - π -Isomerisierung von N-substituierten Derivaten von 12 und besonders auch des Grundsystems 12p nur schwer abschätzen. Mit der Synthese von 12p wäre auch die Möglichkeit der systematischen Untersuchung von Substituenteneffekten bei dessen σ - π -Isomerisierung gegeben.

Sowohl scyllo- 57 als auch chiro-Trisubstitutionsprodukte 56 von 10 mit N-Nucleophilen erfüllen die stereochemischen Voraus-



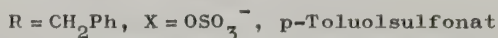
setzungen für einen dreifachen Ringschluß zu 12. Da man erwarten kann, daß chiro-Substitutionsprodukte 56 weit bevorzugt in der a,a,e,e,e,e-Konformation vorliegen, ist ein Erstringschluß unter Beteiligung der beiden trans-diaxial stehenden Substituenten wahrscheinlich. Damit sollte der erste Ringschluß sowohl aus 145 als auch aus 146 zum Zwischenprodukt 147 führen.

Der Erstringschluß in 146 erfordert entweder die "Twist-Konformation" 146 β oder die all-axiale Konformation 146 γ ; vermutlich liegt 146 β energetisch tiefer als 146 γ *.

Aus den publizierten kinetischen Daten der Aziridinbildung aus verschiedenen Derivaten von 150 (mit zum Teil geschätzten Frequenzfaktoren)



150

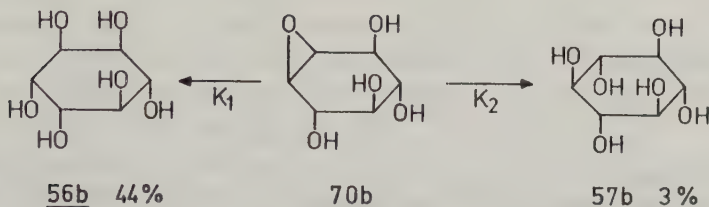


und aus einer Abschätzung der relativen Geschwindigkeitskonstanten der Cyclisierung 145 $\longrightarrow$ 147 gegenüber 146 $\longrightarrow$ 147 ** ergibt sich untenstehende Tabelle, die für jedes Derivat die

* Der Unterschied der freien Enthalpie der Twist- und der Sesselkonformation des Cyclohexans (148) beträgt 23 KJ/mol. Da in der Twist-Konformation 146 β zwei Substituenten axial und zwei "halbaxial" stehen, ist der tatsächliche Energieunterschied zur all-äquatorialen Sesselkonformation 146 α vermutlich noch größer; für den Energieunterschied des all-axialen Sessels 146 γ und dem all-äquatorialen Sessel 146 α errechnet sich aus Literaturparametern (149) ein Wert von 40.2 KJ/mol bei 118°C in Eisessig als Lösungsmittel. Ein davon etwas abweichender Wert (48.1 KJ/mol bei 25°C) läßt sich aus den Komplexbildungskonstanten von verschiedenen Inosit-Derivaten mit Borsäure in Wasser ableiten (150).

** Die relativen Cyclisierungsgeschwindigkeiten der stereoisomeren Produkte 145 und 146 lassen sich größenordnungsmäßig mit Hilfe der Reaktion 70b $\longrightarrow$ 56b + 57b vorhersagen:

zur Erreichung einer festgelegten Reaktionsgeschwindigkeit notwendige Mindesttemperatur angibt.



Da die Autoren keine Angaben über die fehlenden 53 % machen, kann nur unter der Annahme, daß das schwerlösliche 57b vollständig erfaßt wurde, aus der Produktzusammensetzung dieser Hydrolyse (118) das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten k_2/k_1 eingegrenzt werden:

$$k_2/k_1 = 0.03 - 0.076 \quad \Delta\Delta G^\ddagger = 8.1 - 10.6 \text{ KJ/mol}$$

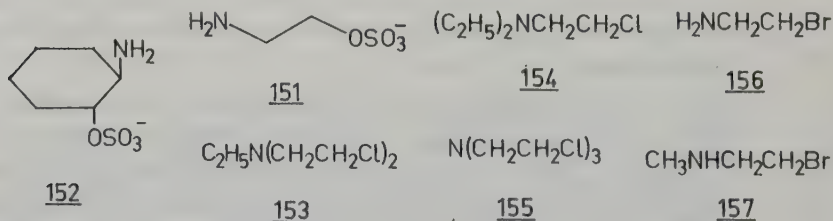
Aus Inkrementen berechnet sich der Unterschied der freien Energien von 56b und 57b (ohne Symmetrietherm $R \ln 2$) zu 4.6 KJ/mol (149).

Unter der Annahme, daß die konformationellen Energien weder durch Substituenten am Sauerstoff (der Einfluß von O-Acetylgruppen z.B. ist nur gering (149)) noch durch Austausch des Sauerstoffs gegen Stickstoff wesentlich verändert werden und daß die Übergangszustände der sauren Epoxidringöffnung in 70b und des basischen Aziridinringschlusses in 145 bzw. 146 durch gleiche Stereochemie des Moleküls auch in etwa gleich beeinflußt werden, erhält man damit einen (gemittelten) Unterschied der freien Aktivierungsenthalpien der Reaktionen von 13.9 KJ/mol. Unter Berücksichtigung der Symmetrie von 57b wird damit das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten

$$k_2/k_1 = 6 e^{-\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}} = 6 e^{-\frac{13.9}{RT}}$$

		$t_{1/2} \sim 3 \text{ h}^*$		
		scyllo	chiro	chiro NCH_3^{**}
F	(155)	111°C	89.5°C	77.1°C
SO_4^-	(151, 157)	105°C	83.5°C	71°C
Cl ***	(155, 156)	73°C	50°C	38.1°C
$\text{OSO}_2\text{PhCH}_3$	(157)	42°C	17°C	7°C
Br ***	(158)	26°C	0°C	-10°C

* Mit Hilfe von Cyclisierungsgeschwindigkeiten von Verbindungen, die Teilstrukturen von 145 darstellen, läßt sich für 145 ($\text{X} = \text{OSO}_3^-$, $\text{R} = \text{H}$) eine ungefähre Halbwertszeit von drei Stunden bei der angegebenen Temperatur abschätzen: Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten von 151 (151, 152) und 152 (152) und Berücksichtigung eines Substituenteneffektes in 145, angenähert durch den Wert, der dem Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten in der Reihe 153, 154 und 155 (153) entnommen wird.

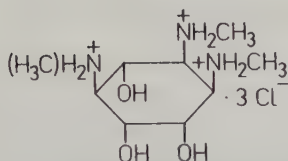


** Der Einfluß der N-CH_3 -Gruppe wird durch Vergleich der Cyclisierungsgeschwindigkeiten der Verbindungen 156 und 157 abgeschätzt (154).

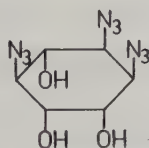
*** Im Falle $\text{X} = \text{Halogen}$ liegt dieses Verhältnis sicher für das scyllo-Produkt 57 noch ungünstiger, da bei der Öffnung des Epoxidringes in 70a mit HBr kein 57a nachweisbar ist. Dies kann aus der größeren Abstoßung der voluminösen Halogenatome in der teil-axialen Twist-Konformation von 57a

Die Gesamtgeschwindigkeiten des dreifachen Ringschlusses in 145 und 146 werden vermutlich ähnlicher sein als die für den einfachen Ringschluß zu 147, da im Falle der chiro-Konfiguration 145 der zweite Ringschluß 145 → 146 wahrscheinlich geschwindigkeitsbestimmend ist, bei dem der Übergang von einer quasi-tetra-äquatorialen Konformation 147α in eine quasi-tetra-axiale 147β notwendig wird. Man kann deshalb vermuten, daß die Wahl der Abgangsgruppe wichtiger ist als die Wahl unter den beiden Stereoisomeren 145 und 146.

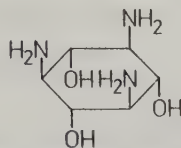
Im Zusammenhang mit Untersuchungen der Reaktion von 10 mit N-Nucleophilen wurden drei potentielle Vorstufen von 12 isoliert:



56k



56i

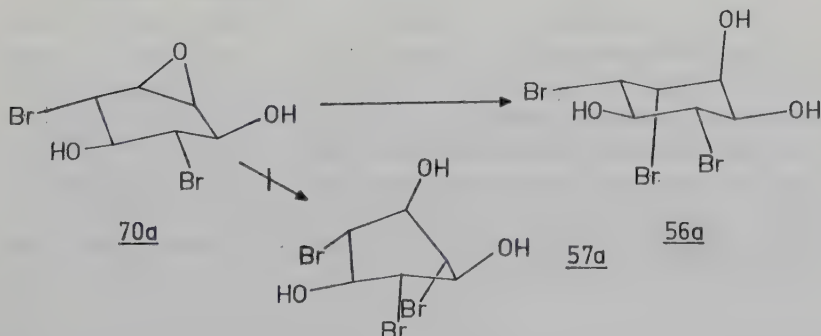


57a

Für die Umwandlung von 2-Aminoalkanolen bzw. 2-Azidoalkanolen in Aziridine boten sich mehrere Verfahren an:

- 1) Wencker-Methode (159): Überführung des Aminoalkohols in den sauren Sulfatester mit Schwefelsäure bei 140°C und anschließende Basenbehandlung

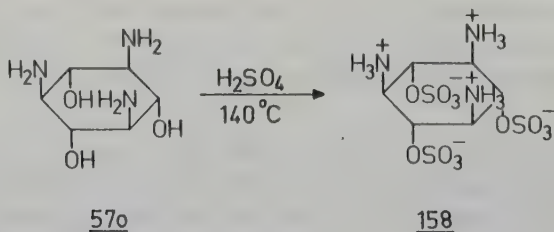
(Fortsetzung der Fußnote *** von S.124)
erklärt werden.



- 2) Die Reaktion mit Triphenylphosphandibromid in Acetonitril (160).
- 3) Die Reaktion der Hydrochloride mit anorganischen Säurehalogeniden (SOCl_2 , PCl_3 etc.) und anschließende Basenbehandlung (161).
- 4) Die Sulfonierung eines Azidoalkanols und anschließender Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid (162).

2.5.2. Darstellung des sauren Sulfatesters 158; Versuch eines Ringschlusses zu 12p

Zunächst wurde die erste Methode auf 57o angewandt; Umsetzung von 57o mit drei mol Schwefelsäure bei 140°C im Vakuum führte in quantitativer Ausbeute zu dem kristallinen, nicht schmelzbaren Sulfatester 158, dessen Struktur durch ^1H -NMR-Spektrum, Analyse und Fehlen einer positiven Bariumchloridreaktion gesichert ist.



Durch Erhitzen von 158 mit Bariumhydroxid in wäßriger Lösung kann daraus zwar das Sulfat nach und nach abgespalten werden, es ist jedoch (bei der Reaktion mit NaOD in D_2O) keine Bildung von Aziridinringen kernresonanzspektroskopisch beobachtbar; ein scharfes Singulett gar, wie man es für cis-Benzol-triimin 12p erwarten würde, kann zu keinem Zeitpunkt der Reak-

tion erkannt werden.

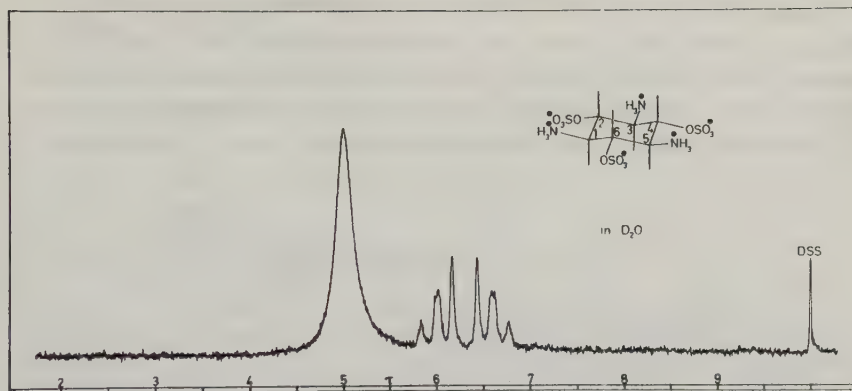


Abb. 53: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 158

$\tau = 6.08$ (t, $J \approx 10$ Hz, 3 H), 6.58 (t, 3 H).

Verständlich wird das Ausbleiben eines Ringschlusses von 158 in zweierlei Hinsicht:

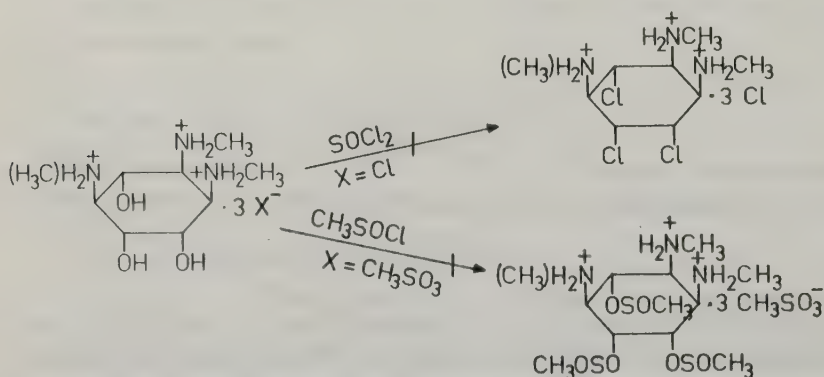
- 1) Die Sulfatgruppe ist eine schlechte Abgangsgruppe.
- 2) Die negativ geladenen SO_4^- -Gruppen stoßen sich in der teil-axialen Twistkonformation 146 β bzw. in der quasi-all-axialen Halbsessel-Konformation 147 β ab und erhöhen damit die Aktivierungsenergie der Reaktion 158 $\rightarrow$ 12p.

2.5.3. Versuche zur Synthese von 12q

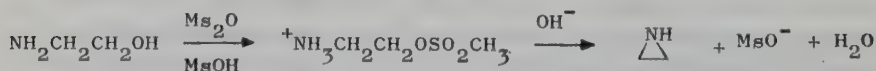
Es wurde nun versucht, eine bessere Abgangsgruppe in die Vorstufen einzuführen. Die Umsetzung von Trisammoniumsalzen mit anorganischen Säurechloriden schien bei 56k größere Chancen zu haben als bei 57o, da hier die Löslichkeit im Säurechlorid auf Grund der geringeren Symmetrie des Moleküls und der drei hydrophoben Methylgruppen höher eingeschätzt wurde.

Der Versuch, 56k mit Thionylchlorid umzusetzen, verlief indes

enttäuschend. Selbst nach tagelangem Erhitzen von 56k mit überschüssigem Thionylchlorid unter Rückfluß konnte keine Umsetzung erreicht werden. Mit Methansulfinylchlorid bei 20°C (wegen dessen thermischer Unbeständigkeit) trat keine Reaktion ein. Ebenso wenig setzte sich das Tris-methansulfonat-Salz der Base unter diesen Bedingungen um.



Auf der Suche nach einer anderen Möglichkeit, selektiv OH-Gruppen in Gegenwart von Aminfunktionen zu verestern, wurde in Anlehnung an die Sulfonierung von Aminoalkanolen mit Schwefelsäure (Wencker-Methode (159)) mit Ethanolamin als Modellsubstanz eine Sulfonierung mit Methansulfonsäureanhydrid in überschüssiger Methansulfonsäure untersucht. Einstündiges Erwärmen auf ca. 70°C und Einrühren in überschüssige Natriumhydroxidlösung ergab, wie sich ¹H-kernresonanzspektroskopisch feststellen ließ, eine gute Ausbeute an Aziridin.



Übertragung dieser Reaktion auf das Trismethansulfonat der Base von 56k brachte keinen Erfolg. Aus der alkalischen Reaktionslösung konnte mit Methylenchlorid keine Substanz extrahiert werden. Von Tris-N-methyl-cis-benzoltriimin 12q soll-

te man einen zum Extrahieren günstigen Verteilungskoeffizienten erwarten (was später an der authentischen Verbindung auch gezeigt werden konnte).

Versuche, durch selektive (andere) Maskierung der Methylamino-
gruppe von 56k eine O-Sulfonierung zu erreichen, wurden nicht
unternommen, ebenso wenig eine selektive O-Sulfonierung an 57o,
da die Synthese ausgehend von 56i gelang.

2.5.4. Tosylierung des Triazidotriols 56i

Die Reaktion des Triazidotriols 56i mit Toluolsulfonylchlorid/
Pyridin verlief langsam; nach zwei Wochen Reaktionszeit bei
Raumtemperatur war der Umsatz nicht quantitativ. Durch Abtren-
nen des kristallinen Tritosylats 80 und Nachbehandeln der in
der Mutterlauge verbliebenen Produkte konnte jedoch 80 in ca.
92 % Ausbeute gewonnen werden *.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren dieser Verbindung wurden durch
heteronucleare Doppelresonanzexperimente vollständig zugeord-
net; die ermittelten Parameter untermauern die chiro-Konfigu-
ration.

* Spätere Untersuchungen in unserem Arbeitskreis (163) zeig-
ten, daß bei diesen 92 % noch ca. 10 % 1,3,5-Triazido-1,3,-
5-tridesoxi-2,4,6-tri-O-p-toluolsulfonyl-scyлло-inosit
(159) mitgerechnet waren. Das Auftreten der scyлло-Verbin-
dung ist überraschend, da das entsprechende scyлло-Triol
57i mit Sicherheit nicht neben dem eingesetzten 56i vor-
lag. Die Möglichkeit einer teilweisen Umlagerung des Reak-
tionsproduktes 80 (164) in der Reaktionslösung konnte eben-
falls durch Kontrollversuche weitgehend ausgeschlossen wer-
den. Diese Befunde sind bislang schwer zu deuten, wenn man
nicht die Möglichkeit in Erwägung zieht, daß die Umlagerung
im Reaktionsschritt der Tosylierung selbst stattfindet.
Ähnliche Umlagerungen wurden auch bei der Tosylierung eines
anderen Azido-desoxi-inosits beobachtet (165).

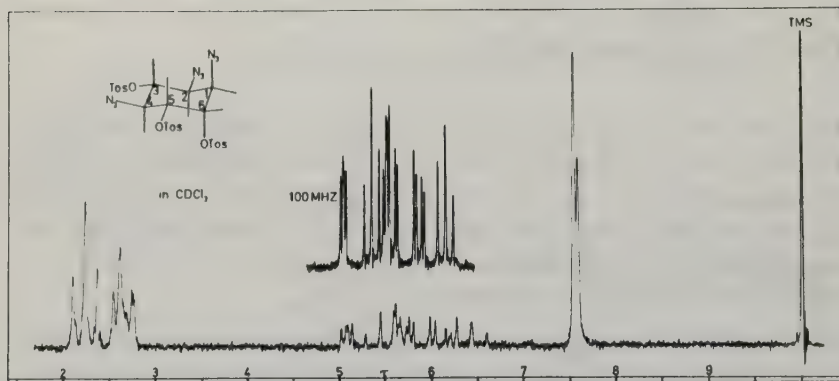
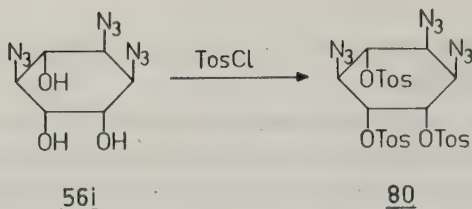


Abb. 54: 60 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 80

τ = 2.1-2.7 (m, 12 H), 5.08 (dd, $J_{1,6} = 4.0$ Hz, 6-H), 5.44 (dd, $J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 5.64 (dd, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, 1-H), 5.69 (dd, $J_{5,6} = 3.0$ Hz, 5-H), 6.07 (dd, $J_{2,3} = 10$ Hz, 2-H), 6.41 (dd, $J_{4,5} = 10.5$ Hz, 4-H), 7.51 (s, 2 CH₃), 7.56 (s, CH₃).

2.5.5. Reaktion von 80 mit Lithiumaluminiumhydrid

Die Reduktion des Tritosylats 80 mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran führt in ca. 40-50 % Ausbeute zum Benzol-triimin 12p, dessen Isolierung zunächst erhebliche Schwierigkeiten bereitete. Die Entdecker dieser Aziridinsynthese (162) untersuchten nur die Bildung stark hydrophober Aziridine (Aziridine der Steroidreihe) und hatten bezüglich der Isolierung

der Produkte keine Probleme. 12p ist nur in Wasser und niederen Alkoholen gut löslich, in Chloroform und Methylenchlorid jedoch schwerlöslich (unter 1 %), in allen anderen Lösungsmitteln so gut wie unlöslich. Eine Extraktion von 12p aus dem großen Überschuß anorganischen Materials ist dementsprechend schwierig. Da eine saure Aufarbeitung wegen des höchstwahrscheinlich noch ungünstigeren Verteilungskoeffizienten eines Salzes von 12p nicht in Frage kommt, wurde versucht, das voluminös und schwer filtrierbar ausgefallene Aluminiumhydroxid durch Komplexbildung in Lösung zu halten. Dies läßt sich mit Tetra-natrium-ethylendiamintetraacetat noch am besten erreichen, Tri-natrium-nitrilotriacetat oder Di-natrium-brenzkatechin-3,5-disulfonat sind weniger günstig.

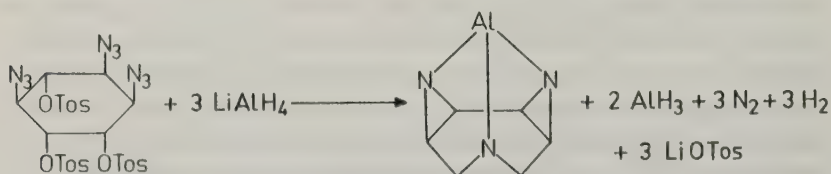
Die verbleibenden, hauptsächlich Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung waren folgende:

Als organisches Lösungsmittel zur Extraktion von 12p kommt nur Methylenchlorid in Frage, da Chloroform und 1,2-Dichlorethan nicht basenbeständig sind und niedere Alkohole oder Tetrahydrofuran erhebliche Mengen von Alkalitosylat und Alkalihydroxid extrahieren. Natrium- oder Kaliumtosylat haben in Wasser ähnliches Löslichkeitsverhalten wie 12p selbst. Jeder Versuch, die Löslichkeit von 12p in dem wäßrigen Medium stark herabzusetzen, wie Konzentration der Lösung, Zusatz von überschüssigem Alkalihydroxid, führt erstens zu einer Fällung dieser Salze und zweitens zu einer Angleichung der Dichten von wäßriger Lösung und organischer Phase, wodurch die ohnehin sehr schlechte Entmischung der beiden Phasen zusätzlich erschwert wird (es sind immer schwer filtrierbare Trübstoffe in der Lösung).

Zu langsames Arbeiten fördert Nebenreaktionen, die zur weiteren Erschwerung der Aufarbeitung bzw. teilweiser Zersetzung von 12p führen (Fällung von schwer filtrierbarem Lithiumcarbonat durch zu langen Luftkontakt, Reaktion von 12p mit Methylenchlorid bzw. Dichlorcarben, das aus (Spuren) Chloroform mit Base entsteht).

Um das Reaktionsgeschehen besser zu verstehen, wurde die Gasmenge gemessen, die aus einem mol 80 mit Lithiumaluminiumhydrid

entwickelt wird. Aus dem Meßergebnis (6 mol Gas aus einem mol 80) kann geschlossen werden, daß die Reaktion etwa folgendermaßen abläuft:



80

Daß 12p nicht frei vorliegt, wird durch die Tatsache verdeutlicht, daß (bei Verwendung einer filtrierten Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran) die Reaktionslösung nach beendeter Umsetzung homogen ist, obwohl 12p in Tetrahydrofuran fast unlöslich ist.

Versuche, das komplexgebundene 12p aus der Tetrahydrofuranlösung durch Zusatz von Triethanolamin auszufällen, scheiterten. Zwar konnte eine Fällung von Aluminiumsalzen verhindert werden, eine Fällung von 12p trat jedoch nicht auf. Zusatz von Wasser zu dieser Lösung führte zu einer sehr langsamen Fällung von Aluminiumhydroxid, so daß Triethanolamin als Komplexbildner in wäßriger Lösung ungeeignet war.

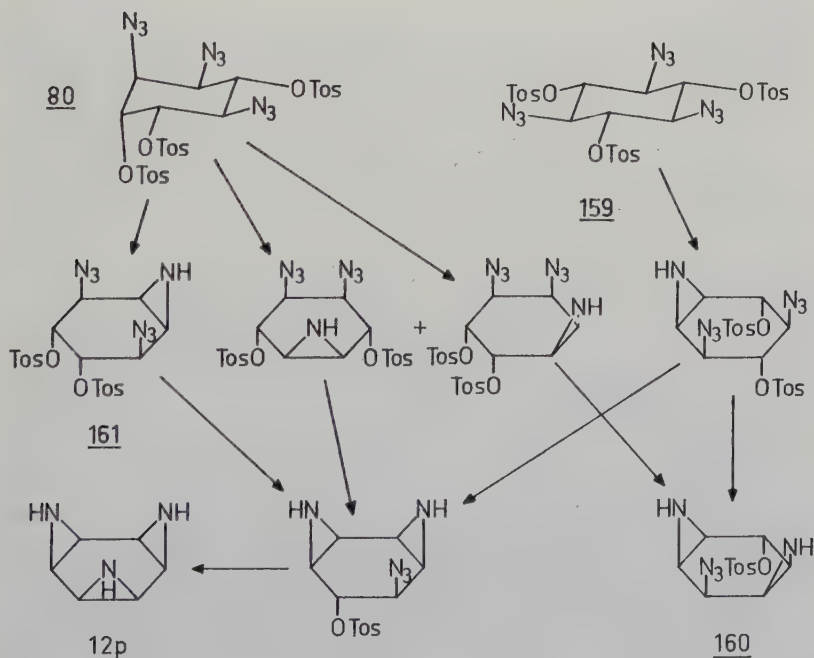
Zerstörung überschüssigen Aluminiumhydroxids durch Zugabe von Essigester vor der Zugabe von Wasser verringert die Ausbeute. Vermutlich ist hierfür die Lewissäure-Aktivität des dabei gebildeten Aluminiummethylats verantwortlich, welche eine Katalyse der reduktiven Öffnung eines Aziridinringes bewirken kann. Die Tatsache, daß Hydrolyse der Reaktionslösung bei höherer Temperatur ebenfalls die Ausbeute verringert, könnte jedenfalls auch als Hinweis auf Lewis-Säure-Katalyse der Aziridinringöffnung verstanden werden.

Versuche, aus der Ethylendiamintetraacetat-Lösung durch Eindampfen im Vakuum ein mit Methylenechlorid leicht extrahierbares Salz zu gewinnen, scheiterten an der geringen Kristallisations-

neigung und des stark hygroskopischen Charakters der Ethylen-
diamintetraacetat-Komplexe.

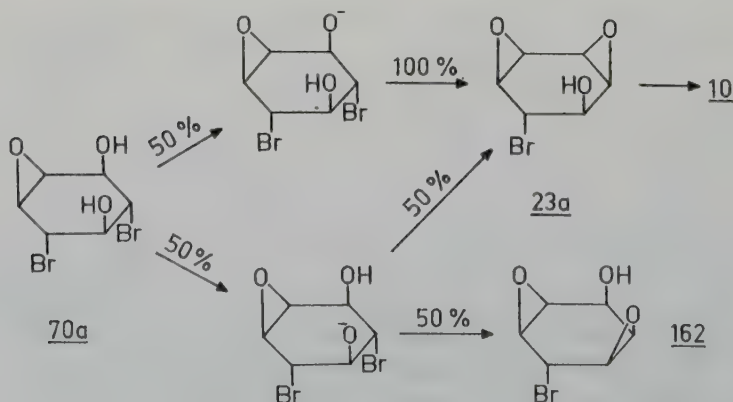
Unter zahlreich variierten Aufarbeitungsbedingungen (Zusatz
verschiedener Alkali-Carbonate und -Hydrogencarbonate, Barium-
carbonat, Calciumcarbonat, Verwendung verschiedener Ethylendi-
amintetraacetat-Salze) erwies sich als die zuverlässigste Me-
thode: Extraktion der halbfesten Masse aus dem Reaktionsansatz,
aus einer sehr konzentrierten Kaliumhydroxid-Tetra-natrium-ethy-
lendiamintetraacetat-Lösung und festem Kaliumcarbonat mit Methy-
lenchlorid. Ein größerer Ansatz als 0.03 mol ist jedoch auch mit
dieser Methode nur schwer zu bewältigen.

2.5.6. Diskussion des Mechanismus der Reaktion $80 \rightarrow 12p$



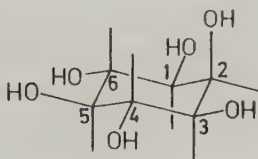
Da eine reduktive Demaskierung der Azidfunktion der Ringschlußreaktion 80 $\longrightarrow$ 12p vorangeht und da anzunehmen ist, daß die Ringschlußreaktion, die über ein mehr oder weniger freies Amid bzw. Triazen-anion verläuft, sehr viel schneller ist, als die Reduktion der Azidgruppe, ist es die reaktivste Azidgruppe, die den Erstringschluß einleitet. Dies muß nicht notgedrungen die axiale Azidgruppe sein. Der Mechanismus dieser Reduktion ist nicht bekannt. Sollte der Angriff des Hydridions auf ein terminales Stickstoffatom der Azidgruppe erfolgen, würde man einen mehr oder weniger statistischen Angriff auf eine beliebige der drei Azidgruppen erwarten, da sich an den terminalen Atomen der Azidgruppe kaum noch sterische Einflüsse geltend machen sollten. Bei exakter Gleichgewichtigkeit aller Reaktionsschritte und ohne Berücksichtigung der Bildung von weiteren Nebenprodukten sollten 75 % 12p und 25 % 160 (bzw. dessen Folgeprodukte) * entstehen.

* Gleichgewichtigkeit aller Schritte ist keine unwahrscheinliche Annahme, wenn man zum Vergleich die Reaktion des Dibromids 70a mit Base heranzieht (115), bei der die statistische Verteilung der Reaktionswege sehr gut erfüllt ist. Das gefundene Verhältnis der hierbei gebildeten Produkte 10 und 162 stimmt hier innerhalb der Fehlergrenze mit dem geforderten von 3:1 überein.



stehen.

Erfolgt jedoch der Angriff am ersten Stickstoffatom, sollte die Azidgruppe an C-2 am reaktivsten sein, in Übereinstimmung mit beobachteten Regioselektivitäten der Tosylierung von myo-Inosit (55) (166), wo die äquatoriale Hydroxi-Gruppe in Nachbarschaft zur axialen die höchste Reaktivität besitzt;



55

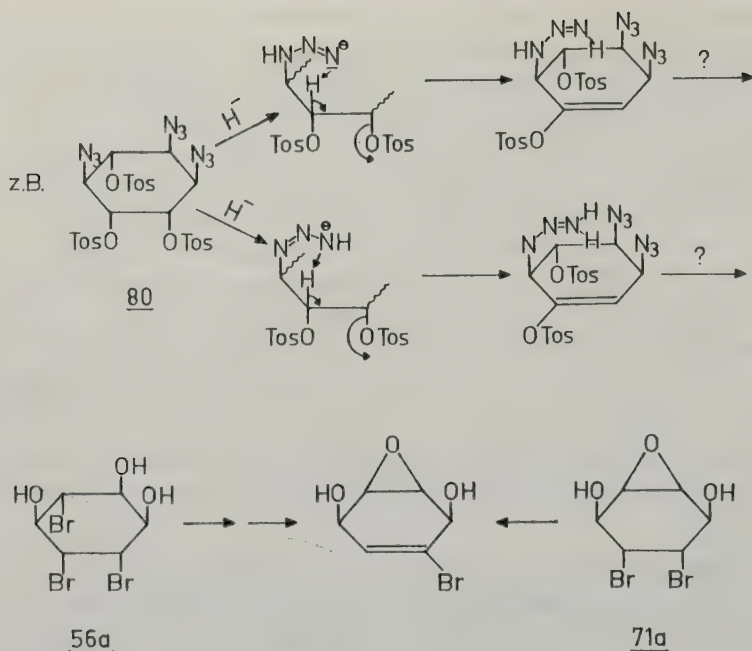
Reaktionsgeschwindigkeiten:

$$k_1 (= k_3) > k_4 (= k_6) > k_5 > k_2$$

in diesem Falle sollte die Ausbeute an 12p quantitativ sein (Weg 1: 80 $\longrightarrow$ 161 $\longrightarrow$ 12p), sofern keine Nebenreaktionen auftreten.

Die tatsächliche Ausbeute beträgt ca. 40 - 50 %, eine Entscheidung zugunsten eines der beiden Mechanismen ist nicht möglich. Vergleicht man diese Ausbeute mit derjenigen, die durch Reduktion des scyllo-Derivats 159 (163) erreichbar ist (ca. 60 %, Erwartungswert bei statistischer Reaktion ohne Nebenprodukt 75 %) wird deutlich, daß im Falle des chiro-Derivats 80 merkliche Nebenreaktionen stattfinden. Eine Erklärung für die geringere Ausbeute wäre eine konkurrierende trans-Eliminierung von Toluolsulfonsäure in 80 oder 161, eine Reaktion, die analog bei der Basenbehandlung von 56a oder 71a eintritt (115), und die über eine Beteiligung des primär durch Hydridübertragung aus einer Azidgruppe entstandenen Triazen-anions erfolgen könnte.

Eine solche vicinale cis-Stellung von Tosyloxi-Gruppen tritt beim scyllo-Derivat 159 nicht auf und könnte damit die Differenz der Ausbeuten erklären. Eine Untersuchung der Nebenprodukte der Reaktion 80 $\longrightarrow$ 12p wurde jedoch nicht vorgenommen, da außer 12p kein kristallines Produkt isoliert werden konnte und da nach Aussage des ^1H -NMR-Spektrums wahrscheinlich ein recht komplexes Gemisch vorliegt.



2.5.7. Struktur und Eigenschaften des cis-Benzoltriimins 12p

cis-Benzoltriimin 12p ist eine verhältnismäßig stabile, kristalline Substanz, die bei Raumtemperatur gelagert (vermutlich unter dem Einfluß der Kohlensäure der Luft) langsam polymerisiert, bei -20°C im verschlossenen Gefäß jedoch in reinem Zustande unbegrenzt haltbar ist. Ab ca. 120°C erfolgt Braunfärbung unter Zersetzung, beim raschen Erhitzen auf ca. 180°C Verpuffung.

12p ist eine mittelstarke Base. Die bei 25°C ermittelten pK_a -Werte (in 0.01 M wäßriger Lösung) betragen 6.43 für die erste Stufe und 1.90 für die zweite Stufe, in ausgezeichneter Übereinstimmung mit den anhand von Modellsubstanzen abgeschätzten Wer-

ten*. Die dritte Stufe ist in Wasser nicht mehr erfaßbar, aus pK_1 und pK_2 läßt sich ein Wert von -2.63 extrapolieren. Sicher ist jedoch der tatsächliche Wert wegen der sterischen Kompression der drei inneren Wasserstoffatome kleiner. Eine Diskussion dieser Werte soll im Zusammenhang mit denen der methylierten Derivate (s.S.146) erfolgen.

Die Struktur von 12p wird durch seine NMR-Daten (^1H , ^{13}C), MS-Spektrum und Elementaranalyse bestätigt. Der massenspektroskopische Zerfall von 12p entspricht weitgehend dem des cis-Benzoltrioxids 10.

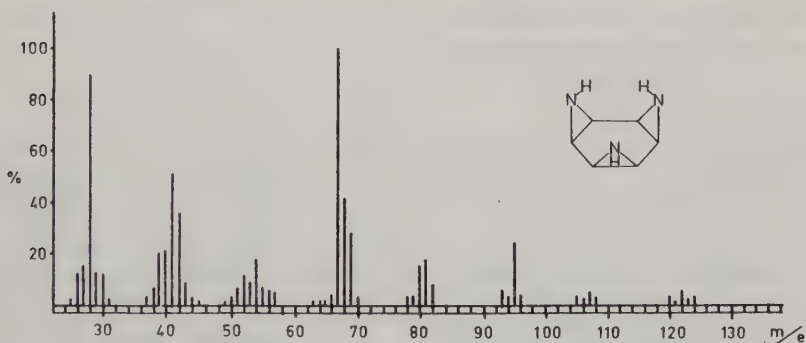


Abb. 55: 70 eV MS-Spektrum von 12p

Gegenüber der Abspaltung von 0 aus 10 tritt Abspaltung von

* Der N-N-Abstand in 12p ist mit dem des Piperazins vergleichbar. Der induktive Effekt des β -ständigen Stickstoffatoms auf die Acidität des Piperazinium-Monokations läßt sich durch Vergleich von dessen pK_{a1} -Wert (9.83) mit dem des Dimethylammoniumions ($pK_a = 10.73$) zu 0.9 Einheiten abschätzen. Ausgehend von $pK_a = 8.0$ für Aziridin (167) ergibt sich somit für 12p ein pK_{a1} -Wert von $8.0 - 2 \times 0.90 = 6.20$; aus $pK_{a2} = 5.56$ für das Piperazinium-Dikation folgt für 12p $pK_{a2} = 6.20 - 4.27 = 1.93$ in ausgezeichneter Übereinstimmung mit den gemessenen Werten.

NH₂ verstärkt auf, was aus der geringeren Bindungsenergie von C-N- gegenüber C-O-Bindungen leicht erklärt werden kann.

Nimmt man an, daß die Peaks bei 80 und 95 Pyridinium bzw. Amino-pyridinium entsprechen, ist die höhere Intensität dieser Peaks gegenüber den analogen im MS-Spektrum von 10 (Pyrylium und Hydroxi-pyrylium) auf Grund der höheren thermodynamischen Stabilität der N-Heterocyclen verständlich.

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von 12p täuschen C_{3v}-Symmetrie vor, zumindest im festen Zustand liegt 12p in einer Konfiguration mit C_s-Symmetrie vor, wie aus den Daten der Röntgenstrukturanalyse ersehen werden kann (168). 12p kristallisiert monoklin in der Raumgruppe P2₁/c mit vier Molekülen in der Elementarzelle der Abmessungen:

$$a = 8.561 \text{ \AA}$$

$$b = 10.656 \text{ \AA}$$

$$c = 6.569 \text{ \AA}$$

$$\beta = 107.7^\circ$$

$$\text{Dichte (theoretisch): } 1.432 \text{ g/cm}^3$$

$$\text{(experimentell): } 1.441 \text{ g/cm}^3$$

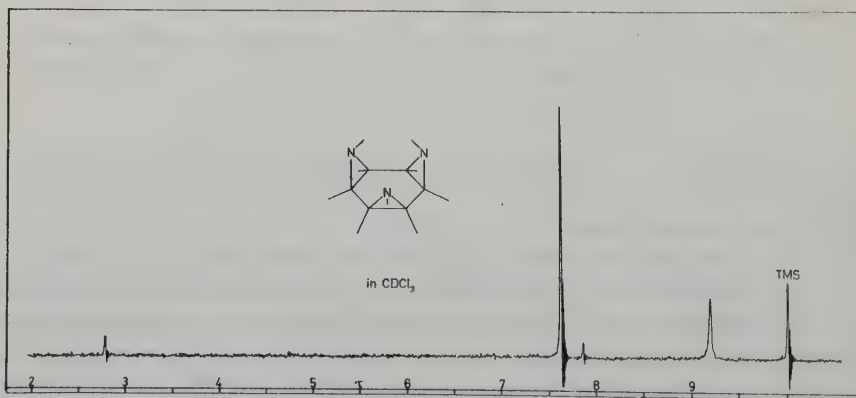


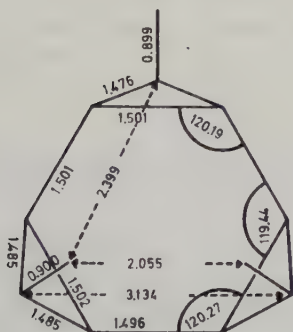
Abb. 56: 60 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 12p

$\tau = 7.62$ (s, 6 H), 9.39 (br.s, 3 H).

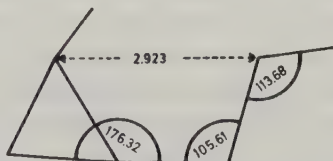
12p besitzt im Kristallgitter zwei Stickstoffatome, deren

Wasserstoffatome nach innen zeigen und ein Stickstoffatom mit nach außen gerichteter NH-Bindung, wodurch intermolekulare Wasserstoffbrücken zu einem Stickstoffatom eines anderen Moleküls möglich werden. Die untereinander wasserstoffbrückengebundenen Moleküle bilden dabei ununterbrochene lineare Ketten.

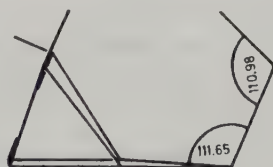
Eine genaue Auswertung der Molekülkoordinaten (unter Korrektur der Werte auf C_s -Symmetrie) macht deutlich, daß das Molekül nicht ganz eben ist.



Ansicht senkrecht auf Sechsringebene



Ansicht senkrecht zur Symmetrieebene



Ansicht entlang der Achse C_5-C_6

Die Abweichungen des Gerüsts von idealer Symmetrie sind klein, aber signifikant. Sie liegen außerhalb der Wirkungsmöglichkeit von Gitterkräften und könnten durch Abstoßung der zwei inneren Aminprotonen sowie durch Anziehung derselben durch das freie Elektronenpaar des dritten Stickstoffatoms verursacht sein. Da beide Kräfte in die selbe Richtung wirken, ist nicht zu entscheiden, ob hier wirklich eine Dreizentren-Wasserstoffbrückenbindung vorliegt oder nicht. Der Abstand zwischen H-Atom und nicht-bindendem Stickstoffatom ist jedenfalls für eine normale Wasserstoffbrückenbindung zu hoch ($2.40 \text{ \AA}$ gegenüber $2.13 \text{ \AA}$ intermolekular). Die nachweisbare Torsion der beiden inneren NH-

Bindungen in Richtung des dritten Stickstoffatoms ist mechanisch mit der Faltung des Moleküls um C-3/C-6 gekoppelt, wie aus Modellen leicht ersichtlich ist und stimmt recht gut mit dem Erwartungswert aus dieser gekoppelten Bewegung überein.

Die Aziridinringe C-1/C-2/N-1 und C-3/C-4/N-2 (bzw. C-5/C-6/N-3) weisen unterschiedliche Orientierung auf. Die jeweiligen Winkel zwischen der Ebene des Dreiringes und der (gemittelten) Ebene der 4α - bzw. β -C-Atome sind um ca. 6° verschieden, der Winkel zwischen der nach innen gerichteten NH-Bindung und der Dreiringebene ist um $2,8^\circ$ kleiner als der entsprechende Winkel an der nach außen gerichteten NH-Bindung. Für letzteres muß die Erklärung in elektronischen Verhältnissen zu suchen sein, da ein mechanisches Modell das Gegenteil erwarten ließe.

2.5.8. Zusammenfassung der Synthese von cis-Benzoltriimin 12p

Ausgehend von 56i gelingt die Synthese des cis-Benzoltriimins 12p durch dreifache Tosylierung zu 80 und dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid. Die möglichen Reaktionsmechanismen werden diskutiert.

Der aus 57o mit Schwefelsäure erhältliche Sulfatester 158 bildet unter Einwirkung von wäßriger Base kein 12p. 56k kann weder mit Thionylchlorid, noch mit Methansulfinylchlorid umgesetzt werden. Reaktion von 56k mit Methansulfonsäure/Methansulfonsäureanhydrid und anschließende Basenbehandlung der Reaktionsmischung führt nicht zur Bildung von Tri-N-methyl-cis-benzoltriimin 12q.

Die Röntgenstrukturanalyse von 12p ergibt, daß das Molekül im Gitter C_s -Symmetrie aufweist. Die Abweichungen des Moleküls von der Planarität ist auf die gegenseitige Abstoßung der zwei nach innen gerichteten Wasserstoffatome oder auf eine intramolekulare Dreizentren-Wasserstoffbrückenbindung zurückzuführen.

2.6. N-Substitution am cis-Benzoltriimin 12p

2.6.1. Substitution von 12p mit Methansulfonsäureanhydrid

Um stabile Derivate von 12p für eine Untersuchung der σ - π -Isomerisierung zu gewinnen, wurde 12p zunächst mesyliert. Bei Einsatz von 4.25 Äquivalenten Methansulfonsäureanhydrid in Pyridin konnte in 60 % Ausbeute ein schwerlösliches, kristallines Produkt gewonnen werden, das nach Aussage des ^1H - und ^{13}C -Spektrums und der Elementaranalyse das Trisubstitutionsprodukt 12r ist.

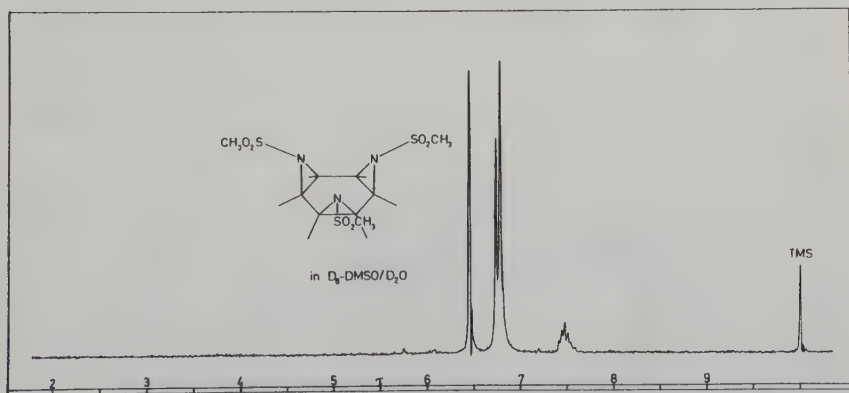
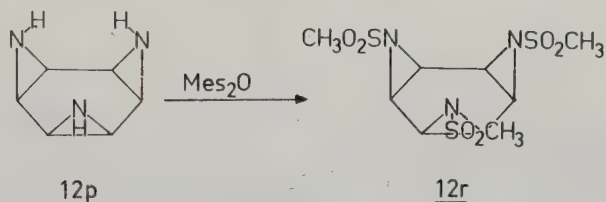


Abb. 57: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 12r

$\tau = 6.78$ (s, 6 H), 6.80 (s, 3 CH_3).

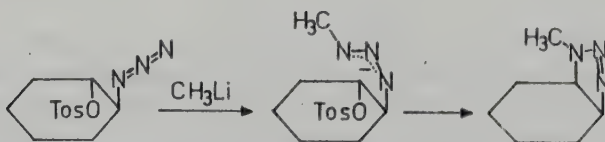
2.6.2. Darstellung N-methylierter Derivate von 12p

2.6.2.1. Reaktion von 80 mit Methyllithium

Besonderes Interesse galt dem Trimethyl-Derivat 12q, da hier keine Tautomerisierung des bei der Thermolyse zu erwartenden σ -Tris-homobenzols stört, andererseits die Elektronenverteilung des Grundsystems relativ unverfälscht erhalten bleibt.

Als einfachste Möglichkeit, dieses Derivat direkt zu synthetisieren, bot sich die Umsetzung von 80 mit Methyllithium, analog der Umsetzung mit komplexen Hydriden an. Die Zugabe von Methyllithium zum Triazid 80 führte zu einer spontanen Schwarzfärbung. Nach Zugabe der berechneten Menge Methyllithium und Aufarbeiten konnte kein definierbares Produkt isoliert werden. Für ein Fehlschlagen dieser Reaktion sind zwei Ursachen zu bedenken:

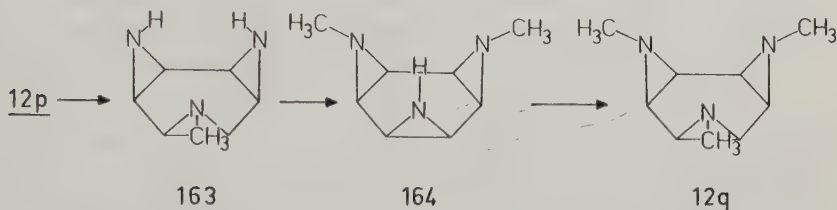
- 1) Die Basenstärke des Methyllithiums ist so groß, daß Eliminierung von Toluolsulfonsäure zum Enolsulfonat eintritt (s.S.136).
- 2) Der Angriff des Methylanions erfolgt an einem terminalen Stickstoffatom, wodurch eine Abspaltung von molekularem Stickstoff blockiert wird; das durch Cyclisierung daraus möglicherweise entstehende Triazen wäre sicher nicht stabil gegen Methyllithium.



2.6.2.2. Methylierung von cis-Benzoltriazin 12p

Da der direkte Weg zu 12q über 80 nicht gangbar war, wurde der etwas mühsamere Weg der "erschöpfenden" Methylierung eingeschlagen.

Umsetzung von 12p mit Methylmethansulfonat/Natriumcarbonat in Methanol liefert in je nach Versuchsbedingungen wechselnder Ausbeute die kristallinen Methyllderivate 163, 164 und 12q, die durch präparative Schichtchromatographie getrennt werden können und deren Strukturen durch Analysen und ^1H -NMR-Spektren gesichert sind.



Bei unvollständiger Reaktion ist die Bildung von 164 gegenüber 163 und 12q kinetisch etwas begünstigt. Als vorteilhaft zur Abtrennung des Trimethylderivats 12q von niederen Methylierungsprodukten erwies sich, daß dieses mit Natriumsalzen Komplexe (s.S.148) bildet, die im Gegensatz zu 163 und 164 in Benzol unlöslich sind und damit leicht von diesen befreit

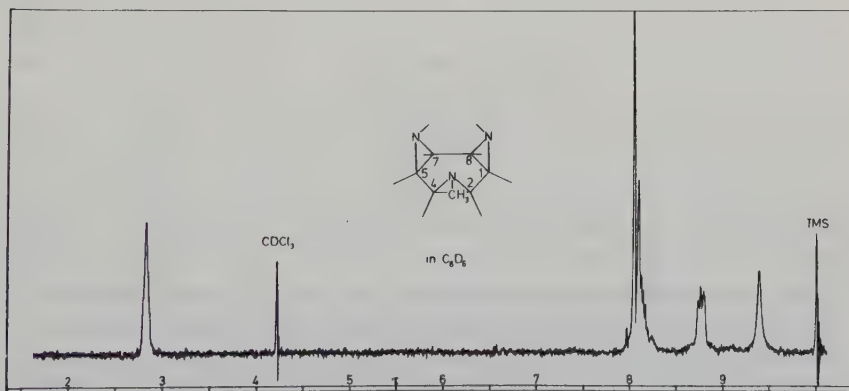


Abb. 58: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 163

$\tau = 8.04$ (s, CH_3), 8.09 (mc, 1,5,7,8-H), 8.76 (mc, 2,4-H), 9.38 (br.s, NH).

werden können. Durch Lösen dieser Komplexe in Tetra-kalium-ethylendiamintetraacetat-Lösung und Extraktion mit Chloroform läßt sich daraus 12q in 80 % Ausbeute freisetzen und durch vorsichtige Sublimation rein gewinnen. Die Struktur von 12q wurde zusätzlich durch Massenspektrum (Zerfall analog dem von 12p) und ^{13}C -NMR-Spektrum belegt.

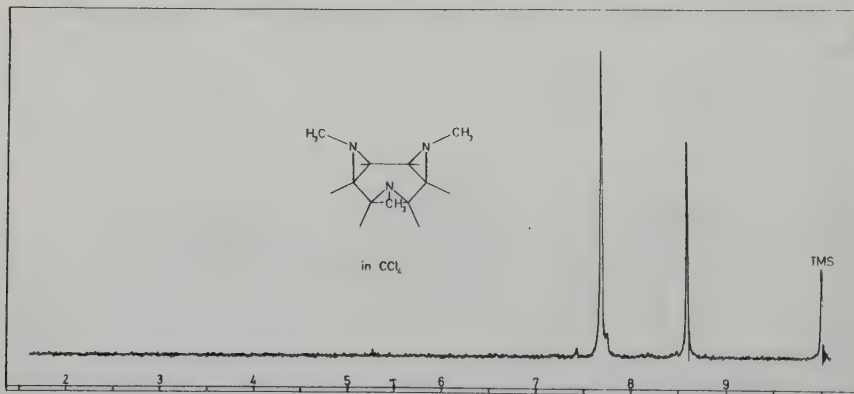
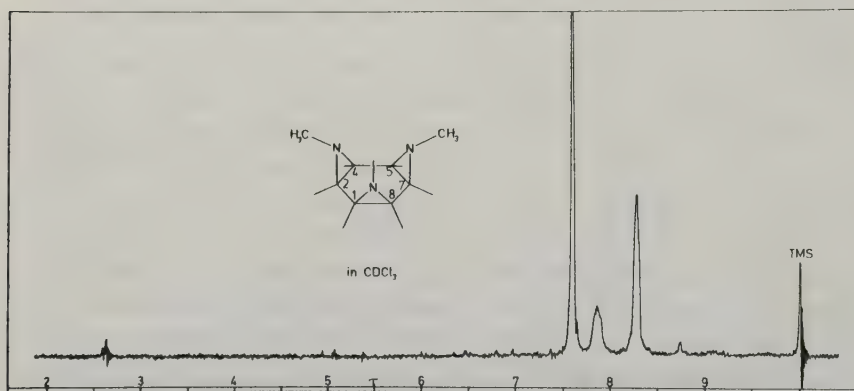


Abb. 59 und 60: 60 MHz ^1H -NMR-Spektren von 164 und 12q

Abb. 59: ^1H -NMR-Spektrum von 164: $\tau = 7.60$ (s, 2 CH_3 und NH), 7.86 (mc, 1,8-H), 8.28 (mc, 2,4,5,7-H).

Abb. 60: ^1H -NMR-Spektrum von 12q: $\tau = 7.69$ (s, 3 CH_3), 8.59 (s, 6 H).

2.6.2.3. Struktur und Eigenschaften von 163, 164 und 12q

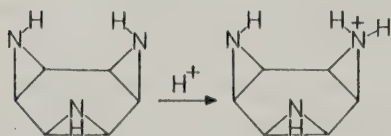
Die ungewöhnliche Anordnung der freien Elektronenpaare an den Stickstoffatomen von 12q bewirkt auch dessen zum Teil ungewöhnliche Eigenschaften; so besitzt 12q von allen methylierten cis-Benzoltriimininen den geringsten R_F -Wert; deutlich erhöht ist in 12q die Basizität gegenüber den anderen Methylierungsprodukten. Ein Vergleich der pK_a -Werte der konjugaten Säuren der methyl-substituierten cis-Benzoltriimine macht dies deutlich:

	pK_{a1}	pK_{a2}
Unsubstituiert <u>12p</u>	6.43	1.90 (s.S.136)
Monomethyl <u>163</u>	6.77	2.63
Dimethyl <u>164</u>	7.00	2.55
Trimethyl <u>12q</u>	8.94	2.33

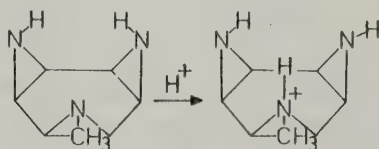
Zumindest der Gang der pK_{a1} -Werte läßt sich deuten; das cis-Benzoltriiminsystem hat offenbar auch in Lösung eine Konfiguration, bei der zwei NH-Protonen (sofern vorhanden) nach innen weisen (s.S.139). Die geringe Polarität des Monomethylderivats 163 verglichen mit dem unsubstituierten System 12p (viel höherer R_F -Wert, viel höhere Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln) erklärt sich damit zwanglos aus der fehlenden Möglichkeit, intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen einzugehen. Die erhöhte Basizität ist leicht mit dem induktiven Effekt der Methylgruppe des bevorzugt protonierten N-Methylaziridinringes begründbar. Die etwas höhere Basizität des Dimethylderivats 164 gegenüber dem Monomethylderivat 163 könnte wiederum die Vorliebe des Systems zur Ausbildung einer Konfiguration mit zwei nach innen gerichteten N-H-Bindungen wieder spiegeln, die eine innere Protonierung von 164 geringfügig exothermer macht als eine (evtl. indirekte) äußere Protonierung von 163.

Der große Sprung in der Basizität von 12q gegenüber 164 wäre eine Folge der stark erhöhten Elektronendichte mehrerer auf-

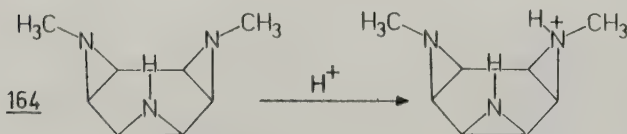
einander zuweisender freier Stickstoff-Elektronenpaare, wie sie z.B. in noch größerem Maße am 1,8-Bis-dimethylamino-naphthalin 165 ("Proton Sponge") beobachtbar ist (169).



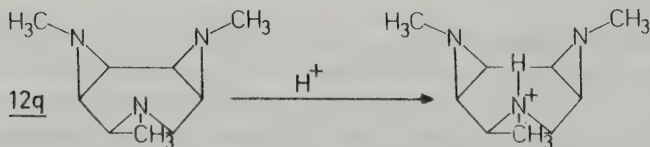
12p



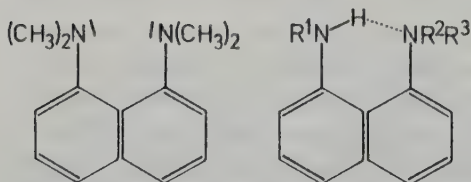
163



164



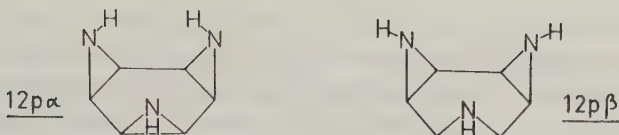
12q



Konfiguration von 165 Konfiguration von 166 α - γ

	pK_a
<u>166 α</u> : $R_1 - R_3 = H$	4.61
<u>166 β</u> : $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = H$	5.61
<u>166 γ</u> : $R_1 - R_3 = CH_3$	6.43
<u>165</u>	12.34

Aus der Differenz der pK_{a1} -Werte von 163 und 12q kann man abschätzen, daß die Differenz der freien Energien der zwei Konfigurationsisomeren des cis-Benzoltriamins 12p α und 12p β in wäßriger Lösung ca. 10 KJ/mol beträgt.

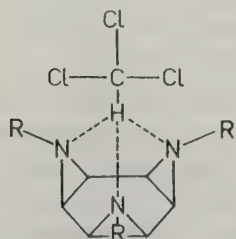


Da man jedoch nicht ausschließen kann, daß dieser Wert durch Abstoßung der Elektronenpaare in 12q bzw. 12pβ zustandekommt, kann man nicht ohne weiteres auf eine Dreizentrenwasserstoffbrückenbindung in 12pα oder 163 rückschließen (s.S.140).

Die starke Basizität von 12q äußert sich auch indirekt in seiner starken Wechselwirkung mit Chloroform. Eine einmal in Chloroform gelöste Probe von 12q läßt sich auch durch Sublimation bei 10^{-3} Torr/60°C nicht mehr von diesem restlos befreien (s. experimenteller Teil). Eine Lösung von 12q in Tetrachlorkohlensstoff verschiebt das ^1H -NMR-Signal von zugesetztem Chloroform um 1.3 ppm nach tieferem Feld und bewirkt eine Verbreiterung desselben auf ca. 6 Hz Halbwertsbreite. (Triethylamin bewirkt in dieser Konzentration nur eine Verschiebung um 0.17 ppm und keine Verbreiterung, erst bei Verwendung von Triethylamin als Lösungsmittel wird eine Verschiebung um 0.967 ppm beobachtet (170)). Offenbar ist die "Moleküllücke" von 12q sowohl von der Größe als auch von der Symmetrie her prädestiniert, Chloroform aufzunehmen. Das wesentlich stärker basische 165 geht jedenfalls keine NMR-spektroskopisch nachweisbare Wechselwirkung mit Chloroform ein. Eine ähnliche, wenn auch vermutlich schwächere Wechselwirkung mit Chloroform führt beim Derivat 12s zu einem kristallin isolierbaren 1:1-Komplex (171); eine Verschiebung des Chloroformsignals (in CD_3CN als Lösungsmittel) konnte hier allerdings nicht beobachtet werden).

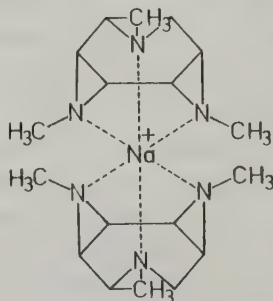
Eine weitere Besonderheit von 12q ist die Komplexbildungstendenz mit Alkalimetallen, die, zumindest im Falle des Na^+ -Ions, (bei gleicher Stöchiometrie der kristallinen Verbindungen (163)) die des cis-Benzoltrioxids 10 so weit übersteigt, daß 12q in der Lage ist, als "Phasentransferreagenz" Natriumsalze in organische Lösungsmittel zu extrahieren. Diese gegenüber 10 er-

höhte Komplexbildungstendenz kann jedoch nicht nur mit einem Heteroatomeffekt erklärt werden, da bei sonstigen Kronenäthern der Austausch eines Sauerstoffatoms gegen eine $N-CH_3$ -Gruppe (zumindest bei den Alkalimetallen ab Natrium) eine Verringerung der Komplexbildungskonstante bewirkt (Reihenfolge der Komplexstabilität $O > NCH_3 > NH$ (172)).



$R = CH_3$

$R = COOCH_3$



Daß keine Komplexbildungstendenz des unsubstituierten cis-Benzoltriimins 12p (gegenüber Alkalimetallen) nachgewiesen werden kann, deutet nicht unbedingt auf einen spezifischen Effekt der Methylgruppen in 12q hin, sondern kann auch als Auswirkung der zur Verdrängung der inneren Wasserstoffatome in 12p durch das Kation benötigten Energie gesehen werden (ca. 10 KJ/mol, s.S. 146).

2.6.2.4. Darstellung von quarternisiertem cis-Benzoltriimin 167

Der relativ hohen Basizität von 12q steht eine sehr viel geringere Nucleophilie gegenüber, was aus sterischen Gründen leicht verständlich ist. Eine weitere Methylierung findet (wie auch bei 165) nur mit sehr reaktiven Methylierungsmitteln statt. Durch Reaktion mit Methylfluorosulfonat kann aber das kristalline quartäre Ammoniumsalz 167 dargestellt werden, dessen C_s -Symmetrie durch sein ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum belegt wird. Die Unbeständigkeit dieses Salzes (Polymerisation in Substanz bei $20^\circ C$, Zersetzung beim Erwärmen in Lösung (s.S. 158)) ist Ausdruck der - an Molekülmodellen erkennbaren - durch die innere

Methylgruppe hervorgerufenen Spannung des Systems. Die freien N-Elektronenpaare in 167 sind deshalb auch aus sterischen Gründen nicht mehr in der Lage, dem Molekül basische Eigenschaften zu vermitteln.

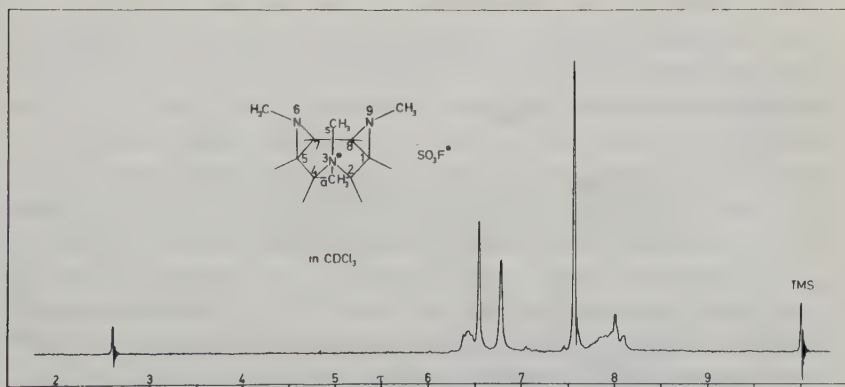
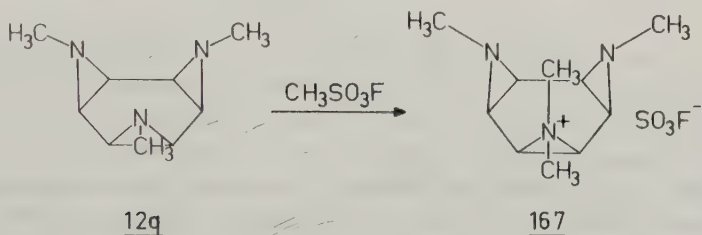


Abb. 61: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 167

τ (250 MHz) = 6.38 (m, 2,4-H), 6.58 (s, 3s- CH_3), 6.78 (s, 3a- CH_3), 7.58 (s, 6,9- CH_3), 7.85 (mc, 1,5-H), 8.07 (mc, 7,8-H).

Die Linienverbreiterung des ^1H -NMR-Signals einer Methylgruppe ist jedoch nicht auf behinderte Rotation zurückzuführen. Das verbreiterte Signal bei $\tau = 6.77$ ppm ist der äußeren Ammoniummethylgruppe an N-3 zuzuschreiben, die Verbreiterung beruht auf einer ^{14}N -H-Kopplung (124) (bis zu -50°C keine weitere Signalverbreiterung).

2.6.2.5. Zusammenfassung der N-Substitutionen von 12p

Aus 12p entsteht mit Methansulfonsäureanhydrid/Pyridin in brauchbarer Ausbeute Tri-N-methansulfonyl-cis-benzoltriimin 12r.

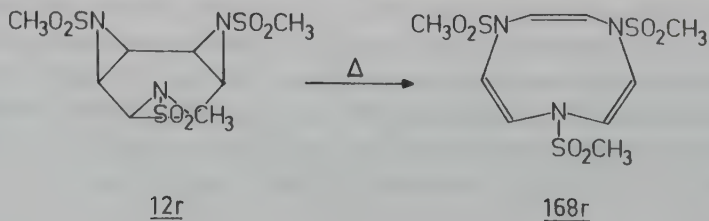
Die Darstellung von 12q gelingt nicht aus 80 und Methyllithium; durch Reaktion von 12p mit Methylmethansulfonat/Natriumcarbonat in Methanol sind die methylysubstituierten cis-Benzoltriimine 163, 164 und 12q zugänglich. Es zeigt sich, daß die drei gegengerichteten freien Stickstoffelektronenpaare in 12q eine erhöhte Affinität des Systems für Protonen, Natriumionen und Chloroform bewirken.

Mit Methylfluorosulfonat kann 12q in das quartäre Aziridinsalz 167 überführt werden, welches wenig beständig ist und keine basischen Eigenschaften mehr aufweist.

2.7. Thermolysen der cis-Benzoltriiminderivate

2.7.1. Darstellung und Struktur von 168r

Die σ - π -Isomerisierung des cis-Benzoltriiminsystems 12 wurde zunächst an dem leicht handhabbaren, stabilen 12r untersucht. Erhitzen von 12r in Dimethylsulfon unter Stickstoff auf 200°C und Extrahieren des Lösungsmittels mit Wasser führt in 95 % Ausbeute zu einem kristallinen Produkt, Schmp. 210°C, dessen Strukturzuordnung sich aus ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten sowie der Elementaranalyse ergibt und das als π -Isomeres von 12r anzusprechen ist.



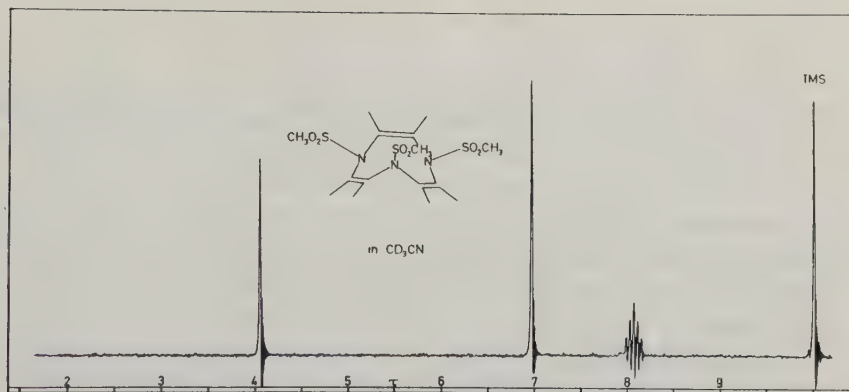
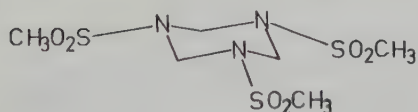


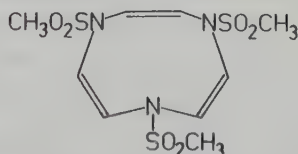
Abb. 62: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 168r

$\tau = 4.06$ (s, 2,3,5,6,8,9-H), 6.97 (s, 3 CH_3).

Aufschluß über die Konformation von 168r durch Tieftemperaturkernresonanzspektroskopie zu gewinnen, war wegen dessen Schwerlöslichkeit nicht möglich. Der hohe Schmelzpunkt dieser Verbindung kann aber nicht als Hinweis auf eine Kronen-Vorzugskonformation verstanden werden, da beispielsweise 1,3,5-Tris-methansulfonyl-hexahydro-1,3,5-triazin (169) sogar erst bei 301°C schmilzt (173).

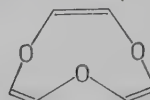
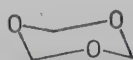


169 Schmp.: 301°C



168r Schmp.: 210°C

Schmp.: 64°C



11

Schmp.: -25°C

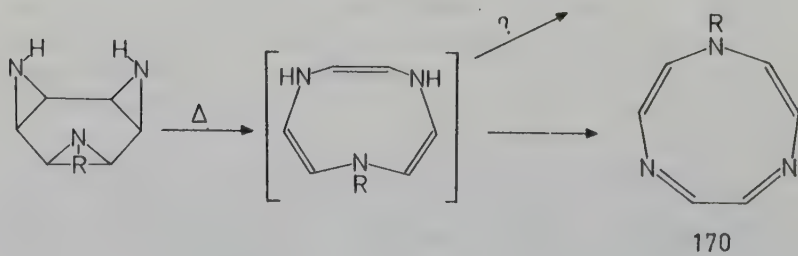
Die identische Schmelzpunktsdifferenz der jeweils analogen Verbindungen spricht dafür, daß 168r und 11 gleiche Konfor-

mation besitzen (s.S.44).

2.7.2. Versuche zur Valenzisomerisierung von 12p, 163 und 164

Die Chance, das Produkt der σ - π -Isomerisierung von 12p kernresonanzspektroskopisch nachzuweisen, war, wegen der bekannten leichten Tautomerisierung von Enaminen, wenn überhaupt, nur in aprotischem Milieu gegeben. Die einzigen (gegen Basen stabile) Lösungsmittel, die sich hierfür eignen, sind D_6 -Dimethylsulfon und D_8 -Sulfolan. Ersteres wurde durch Peressigsäureoxidation von D_6 -DMSO gewonnen und durch Sublimation gereinigt. Letzteres wurde aus Toluol bei -70°C umkristallisiert und über Kaliumpermanganat destilliert. Wegen des hohen Schmelzpunktes von Sulfolan (28°C) wurde eine bei 20°C flüssige eutektische Mischung mit ca. 10 % D_6 -Dimethylsulfon als Lösungsmittel verwendet.

Beim Erhitzen von 12p in diesem Lösungsmittel tritt bei $120^\circ - 130^\circ\text{C}$ eine langsame Intensitätsabnahme des Ringprotonensignals auf, ohne daß definierte neue Signale beobachtet werden können. Offenbar ist unter diesen Bedingungen die Tautomerisierung bzw. Polymerisation des entstehenden Dihydrotriazonins 168p zu schnell, als daß es kernresonanzspektroskopisch beobachtet werden könnte.



Auch in Gegenwart von Oxidationsmitteln - diese sollten das intermediär auftretende 168p in das 19π -System 1,4,7-Triazo-

nin 170 überführen - blieb das Ergebnis das gleiche. Weder unter Zusatz von Bleidioxid noch von Natriumbismuthat-V, noch von Natrium- oder Barium-Peroxid konnte ein neues Signal beobachtet werden. Zugabe von Azodicarbonsäuredimethylester führte schon beim geringen Erwärmen zu einer heftigen Verpuffung. Weitere Versuche wurden nicht unternommen.

Nach den Erfahrungen der Thermolyse von 12p schien die Chance, bei teilweise methylierten Produkten in Lösung eine thermische σ - π -Isomerisierung zu beobachten, gering. Diese Erwartungen wurden für 163 und 164 bestätigt. Während bei 90°C (D_6 -Benzol) beide Verbindungen 15 Minuten stabil sind, verschwinden bei 130°C allmählich die ^1H -NMR-Signale, ohne daß die Bildung definierter neuer Signale beobachtet werden kann. Auch der Zusatz von Oxidationsmitteln beim Mono-Methylderivat 163 führt nicht zur Bildung definierter Produkte. Die Flüchtigkeit von 163 erlaubt aber auch eine Gasphasenpyrrolyse, von der man erhoffen konnte, wenigstens H-Verschiebungsprodukte des intermediär gebildeten 1-Methyl-4,7-dihydro-triazonins nachweisen zu können. Als flüchtige Produkte der Thermolyse von 163 entstehen indes nur Produkte mit ^1H -NMR-Resonanzen im aliphatischen und aromatischen Bereich und pyridin- bis picolinartigem Geruch. Die Vielzahl der Produkte (gemessen an der Zahl der CH_3 -Resonanzen und der geringen Strukturierung der übrigen Resonanzen) ermutigte nicht zu einer weitergehenden Analyse. Sollte bei der Thermolyse tatsächlich das 1-Methyl-4,7-dihydro-triazonin entstehen, so sind dessen Folgereaktionen für eine Charakterisierung zu schnell.

2.7.3. σ - π -Isomerisierung von Tri-N-methyl-cis-benzoltriimin 12q

Das aus dem Trimethylderivat 12q hervorgehende Trien 168q ist erwartungsgemäß stabiler, die Reinisolierung aber wegen seiner extremen Oxidationsempfindlichkeit schwierig. Sie gelingt durch Gasphasenpyrrolyse im Reinststickstoffstrom bei 300°C, bei der 168q als ölige, gelbliche Flüssigkeit gewonnen werden kann, die

bei Berührung mit Luftsauerstoff rasch polymerisiert.

168q bildet mit 1,3,5-Trinitrobenzol einen tief dunkelroten Komplex, der jedoch für eine analytische Charakterisierung nicht stabil genug ist; charakterisiert ist 168q durch sein ^1H -, ^{13}C -NMR- und PE-Spektrum (47). Letzteres konnte bislang noch nicht gedeutet werden, da die Konformation von 168q unbekannt ist (Tieftemperatur- ^{13}C -NMR-Spektren zeigen bis -72°C keine Veränderung der Signallage oder Signalhalbwertsbreite (124)).

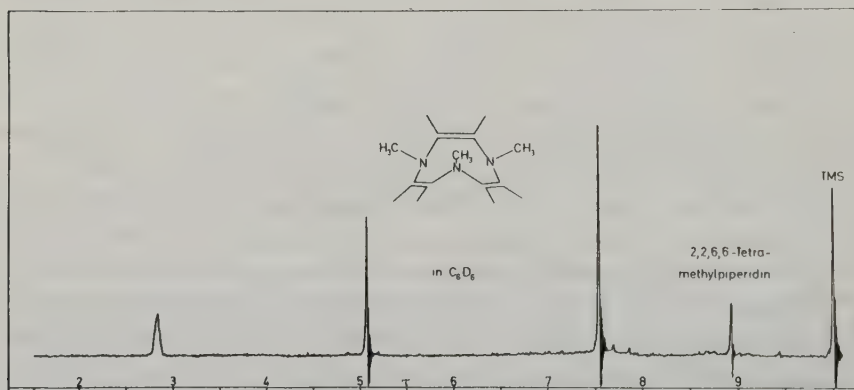


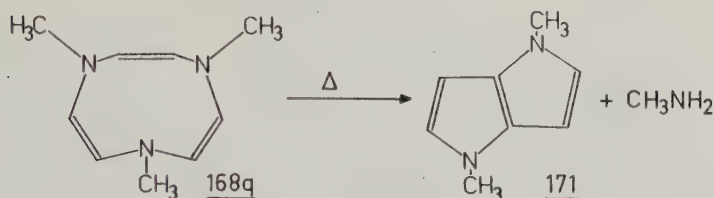
Abb. 63: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 168q

$\tau = 5.08$ (s, 2,3,5,6,8,9-H), 7.54 (s, 3 CH_3).

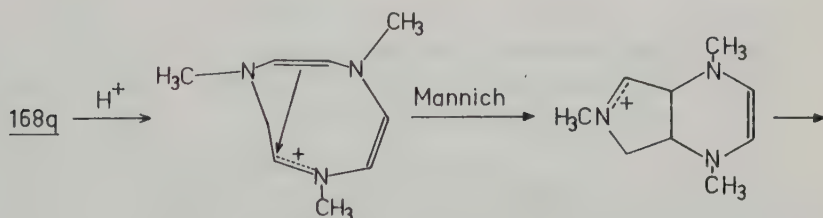
2.7.4. Thermolyse von 4,7-Dihydro-1,4,7-trimethyl-1,4,7-triazonin (168q)

Verbindung 168q ist in Lösung thermolabil. Bei 150°C tritt eine Reaktion ein, deren einziges in 30 % Ausbeute isolierbares Produkt, das bislang unbekannte 1,4-Dihydro-1,4-dime-

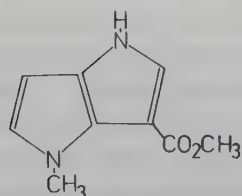
thyl-pyrrolo [3.2-b] pyrrol (171) ist *.



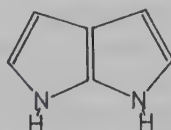
Dabei kann Methylamin durch angefeuchtetes Lackmuspapier sichtbar gemacht werden. Da diese Reaktion weder in der Gasphase, noch in Triethylamin als Lösungsmittel abläuft, wird vermutet, daß die Reaktion säurekatalysiert über kationische Spezies etwa folgendermaßen abläuft:



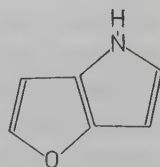
* Das 10π -System von 171 ist bislang nur in 172 (174) bekannt, dessen Estersubstituent die elektronischen Eigenschaften und eventuell auch die Stabilität nachhaltig beeinflusst. Ähnliche Systeme wurden mit 173 und 174 (175) synthetisiert.



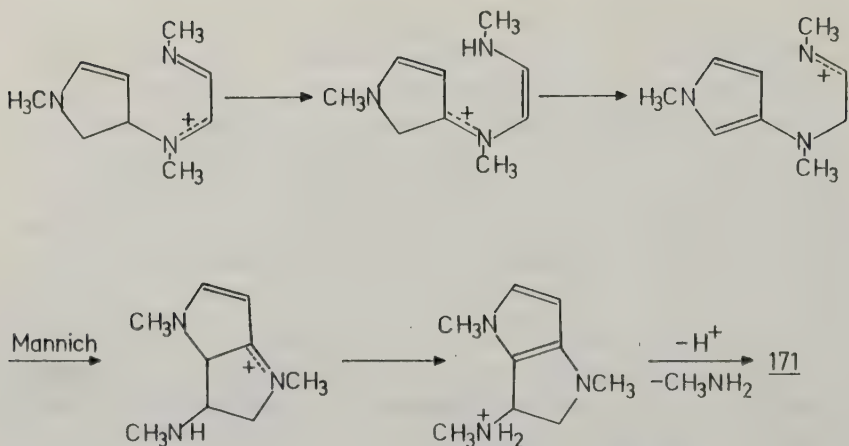
172



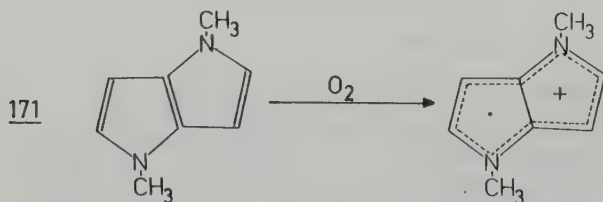
173



174



171 ist eine flüchtige, kristalline Substanz, die auch in fester Form bei Raumtemperatur unbeständig ist. Lösungen von 171 färben sich unter dem Einfluß von Luftsauerstoff blau, vermutlich durch Bildung eines Radikalkations:



Die Strukturzuordnung von 171 ergibt sich aus dem Massenspektrum (Molekülion ist Basispeak, was auf eine gewisse "aromatische" Stabilisierung von 171 schließen läßt (176)) und dem ^1H -NMR-Spektrum, dessen Ringprotonensignale zwar, vermutlich auf Grund eines geringeren diamagnetischen Kreisstromes, gegenüber denen vom N-Methylpyrrol 175q (177) oder N-Methylindol 176 um 0.2 - 0.8 ppm hochfeldverschoben sind, deren Kopplungskonstante jedoch mit der des Pyrrols (179) identisch ist (2.6 Hz).

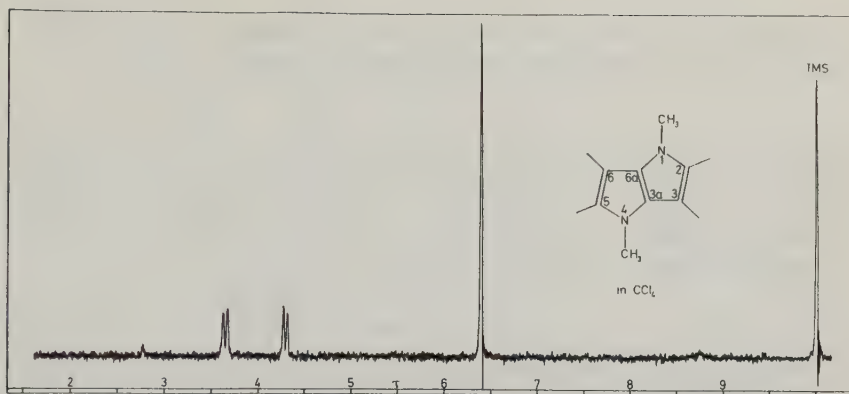
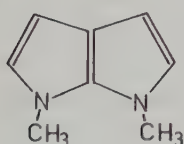


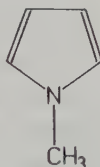
Abb. 64: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 171

$\tau = 3.65$ (d, $J_{2,3} = J_{5,6} = 2.6$, 2,5-H), 4.30 (d, 3,6-H), 6.40 (s, 2 CH_3).

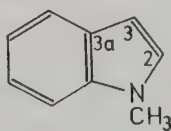
Die Unterscheidung von 177 ist ^{13}C -NMR-spektroskopisch möglich (nur drei Signale).



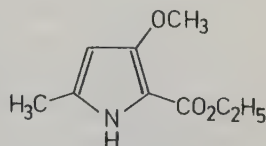
177



175q



176

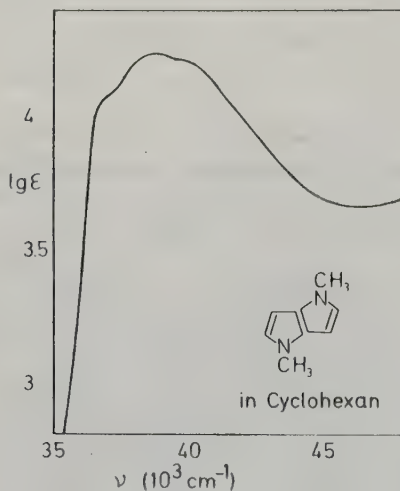


178

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von 171 ist die Lage des C-2,5-Signals mit der des N-Methylpyrrols (180) fast identisch, während das C-3,-6-Signal gegenüber dem entsprechenden Signal des N-Methylindols 176 (181) durch den mesomeren Effekt des Stickstoffatoms des ankondensierten Pyrrolringes um 12.3 ppm zu hohem Feld verschoben ist. 2-Methoxypyrrole zeigen die gleiche Hochfeldverschiebung an C-3 (182), wenn man die höhere Donorfähigkeit des Stickstoffatoms in 171 gegenüber Sauerstoff in 178 berücksichtigt, liegt hier keine elektronische Besonderheit des Systems

171 vor. Die Verschiebung der quartären C-Atome in 171 ist mit der des C-3a-Atoms von 176 vergleichbar.

		<u>171</u>	<u>176</u>	<u>175q</u>	<u>178</u>
α -C	(ppm)	123.8	129.3	121.6	
β -C	(ppm)	89.0	101.3	109.4	97.95
N-CH ₃	(ppm)	34.4		36.9	--
quart.C	(ppm)	129.6	129.5	--	
			(C-3a)		
α -H	(τ)	3.65	3.18	3.46	
β -H	(τ)	4.3	3.52	3.88	



Das UV-Spektrum von 171 (Abb. 65) weist Ähnlichkeit mit dem des isoelektronischen Naphthalins auf. Die längstwellige Bande ist allerdings, als Folge der geringeren Delokalisierung der Elektronen, gegenüber der des Naphthalins um 2000 cm^{-1} hypsochrom verschoben; eine Feinstruktur dieser Bande ist bei 171 nur angedeutet.

Abb. 65: UV-Spektrum von 171

2.7.5. Pyrrolyse des Aziridiniumsalzes 167

Beim Erhitzen von 167 auf 80°C in CDCl_3 beobachtet man rasche Zersetzung; neben teerartigen, polymeren Produkten kann als einziges ungesättigtes System N-Methylpyrrol 175q kernresonanzspektroskopisch identifiziert werden.

2.7.6. Überlegungen zum Mechanismus der σ - π -Isomerisierung
substituierter cis-Benzoltriimine

Die σ - π -Isomerisierung von 12q läuft mit bemerkenswerter Leichtigkeit ab. Die in verschiedenen Lösungsmitteln bei 60°C annähernd bestimmten Halbwertszeiten sind:

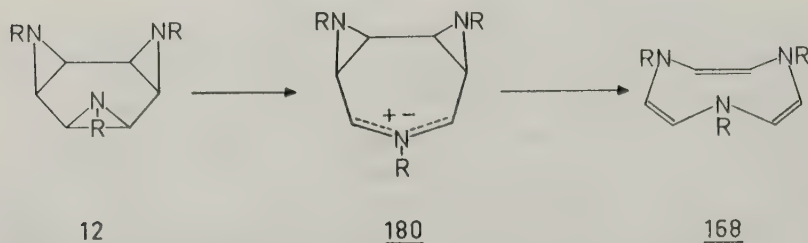
in CCl ₄	50 min	$\Delta G^\ddagger = 105 \text{ KJ/mol}$
in CDCl ₃	75 min	
in D ₂ O	900 min *	

Die gegenüber 10 erheblich geringere thermische Stabilität von 12q ist nicht unerwartet; 1-Methyl-cis-2,3-divinylaziridin ist in Bezug auf die Cope-Umlagerung thermisch auch deutlich instabiler als cis-2,3-Divinylloxiran ($\Delta\Delta G^\ddagger = 31.9 \text{ KJ/mol}$) (183). Die Leichtigkeit dieser σ - π -Isomerisierung im Vergleich mit der von 12p, 163 und 164 und die Lösungsmittelabhängigkeit bei 12q weist auf die Bedeutung der freien N-Elektronenpaare für die Stabilität des Übergangszustandes hin (184), und belegt deren Wechselwirkung nicht nur mit den nach innen gerichteten Wasserstoffatomen, sondern auch mit Wasser und der "Kryptosäure" Chloroform. Die durch die Abstoßung der freien Elektronenpaare in 12q wahrscheinlich bedingte Aufweitung des Winkels zwischen den Ebenen der Dreiringe und der Sechsringebene wirkt sich allerdings auch in einer (gegenüber 12p, 163 und 164) besseren Überlappung der Walsh-Orbitale im Übergangszustand der σ - π -Isomerisierung aus ** und verursacht somit eine weitere Verringerung der thermischen Stabilität von 12q verglichen mit 12p, 163 und 164. Die relative Destabilisierung dieses Übergangszustandes durch polare Lösungsmittel macht

* Das Entstehen definierter Produkte unter diesen Bedingungen kann nicht nachgewiesen werden; die Halbwertszeit bezieht sich nur auf die Abnahme von 12q.

** Der Vergleich der thermischen Beständigkeit von 81 und 179 weist deutlich auf diesen Zusammenhang hin (24, 22) (b.w.)

die Annahme einer ylidischen Zwischenstufe 180q bei der σ - π -Isomerisierung von 12q unwahrscheinlich.

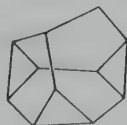
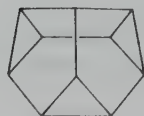


Die aus den Halbwertszeiten von 12q und 12r errechenbaren freien Aktivierungsenergien der σ - π -Isomerisierung sind 105 bzw. 132 KJ/mol und sind in nachfolgender Tabelle mit den Werten anderer von M.BREUNINGER (171), B.GALLENKAMP (165) und K.-H. MÜLLER (163) dargestellter Derivate von 12 zusammengestellt:

	R	$\Delta H^\ddagger$ (KJ/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (KJ/mol grad)	$\Delta G^\ddagger$	bei T (°C)
<u>12s</u>	COOCH ₃	108.4 ± 10.5	8.4 ± 31.4 (171)	105.5	67.6
<u>12q</u>	CH ₃	129.7 ± 4.6	70.3 ± 13.8 (165)	105.7	68.2
<u>12t</u>	COPh	109.6 ± 1.0	-4.6 ± 2.9 (165)	111.3	85.7
<u>12x</u>	CH ₂ CH ₂ CN	129.7 ± 1.5	43.5 ± 3.8 (163)	113.8	93.5
<u>12u</u>	CON(CH ₃) ₂	105.0 ± 4.2	-46.7 ± 5.4 (171)	123.6	124.2
<u>12v</u>	Tos	125.1 ± 1.3	-17.2 ± 2.9 (165)	132.4	151.8
<u>12w</u>	SO ₂ CF ₃	97.5 ± 2.1	-84.1 ± 5.0 (165)	133.5	155.4
<u>12r</u>	SO ₂ CH ₃			135	160
<u>10</u>		172.5 ± 6.2	27.3 ± 11.5 (79)	158.7	233.8

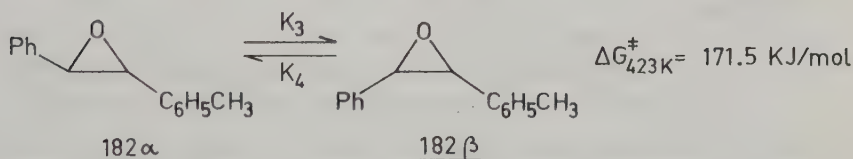
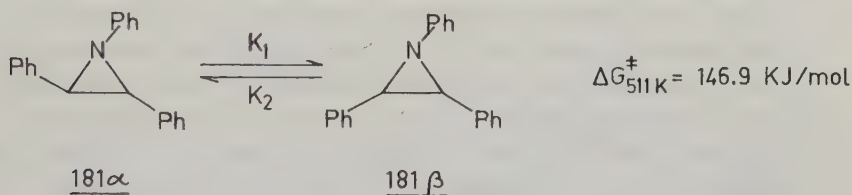
Bei der Erörterung des Mechanismus der σ - π -Isomerisierung von

(Fortsetzung der Fußnote von S.159)



cis-Benzoltrioxid 10 wurde für die disrotatorische C-C-Spaltung von 2,3-Dimethyloxiran 52 eine Mindestaktivierungsenergie von 255 KJ/mol abgeleitet (s.S.51); dies entspricht einer freien Aktivierungsenergie von 242 KJ/mol bei 194°C.

Die Differenz der freien (über beide Isomeren gemittelten) Mindestaktivierungsenergien der disrotatorischen Aziridinringöffnung im System 181 (185) und der disrotatorischen Öffnung des nahezu gleich substituierten Epoxidsystems 182 (186) beträgt nur 24.6 KJ/mol. Der Einfluß des N-Phenylsubstituenten gegen-



über einem Alkylsubstituenten ist sicher gering*.

Würde die Reaktion 12q → 168q über eine ylidische Zwischenstufe 180q ablaufen, müßte man also die Differenz von 112 KJ/

* Bei dem isoelektronischen Oxaziridin-System bewirkt der N-Phenylrest (187) gegenüber dem N-tert-Butylrest (188) sogar eine Senkung der freien Aktivierungsenthalpie um ca. 1 - 10 KJ/mol.



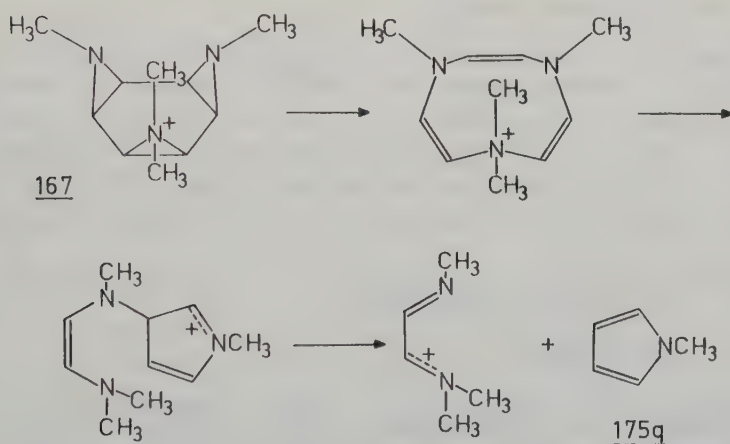
mol zwischen den beobachteten und der für 1,2,3-Trimethyl-aziridin abgeschätzten (217 KJ/mol) freien Aktivierungsenergie einem (in Bezug auf den Übergangszustand) stabilisierenden Einfluß der konjugierten Heterodreiringe in 180q zuschreiben. Es besteht kein Grund, eine derartig große energetische Absenkung durch konjugierte Aziridinringe anzunehmen (s.S. 51).

Da keinem der in obenstehender Tabelle aufgeführten N-Substituenten (relativ zur Methylgruppe) eine Stabilisierung der im Übergangszustand der Ylidöffnung 12 $\longrightarrow$ 180 auftretenden positiven Teilladung am Stickstoffatom zugetraut werden kann, ist auch für alle anderen aufgeführten Derivate ein Synchronmechanismus wahrscheinlich. Da die Rotationsbarriere in Azomethinyliden erheblich höher ist als in Carbonylyliden (errechnet 121 KJ/mol für $\text{CH}_2=\text{NH}^+-\text{CH}_2^-$ (89) gegenüber 59 KJ/mol für $\text{CH}_2=\text{O}^+-\text{CH}_2^-$ (189)), wäre für das Ylid 180 mit Sicherheit die ebene Konformation von allen denkbaren die energetisch günstigste, so daß hier eine Recyclisierung zu beiden isomeren Triiminen annähernd gleich wahrscheinlich sein sollte. Eine cis-trans-Isomerisierung des cis-Systems in das noch unbekannte trans-System (190) konnte jedoch bislang nicht beobachtet werden.

Die Aktivierungsentropie der Reaktion 12 $\longrightarrow$ 168 ist stark substituentenabhängig; sie ist umso kleiner, je besser der Substituent ein freies Stickstoff-Elektronenpaar delokalisieren kann. Dies kann durch die Einbuße von Rotationsfreiheitsgraden im Übergangszustand bei mesomerie-fähigen Substituenten erklärt werden. Aus der Differenz der Aktivierungsentropien der Reaktionen 12q $\longrightarrow$ 168q und 10 $\longrightarrow$ 11 kann man schließen, daß in 12q die N- CH_3 -Gruppen sogar zu einem Gewinn an Freiheitsgraden im Übergangszustand beitragen. Die Größe der Differenzen der beobachteten substituenten-abhängigen Aktivierungsentropien macht es wahrscheinlich, daß nicht nur die Öffnung eines Aziridinringes am Übergangszustand der σ - π -Isomerisierung beteiligt ist. Ein Synchronmechanismus der σ - π -Isomerisierung ist also auch in der Reihe der Triaza-tris- σ -homobenzole anzunehmen.

Bei der Abschätzung der Reaktionsgeschwindigkeit einer σ - π -

Isomerisierung von 167 muß man zwei gegenläufige Einflüsse berücksichtigen: Einerseits ist die σ - π -Isomerisierung durch Abzug eines N-Elektronenpaares eines Stickstoffatoms gegenüber 12q erschwert (184), andererseits ist aber durch die sterische Kompression der inneren Methylgruppe der Winkel zwischen den Ebenen der Dreiringe und des Basissechsrings aufgeweitet, was zu einer Erleichterung der σ - π -Isomerisierung führen sollte (s. ** S.159). Die tatsächlich beobachtete Zersetzungsgeschwindigkeit ist der σ - π -Isomerisierungsgeschwindigkeit von 12q vergleichbar. Es ist also durchaus denkbar, daß die hier beobachtete thermische Zersetzung durch eine σ - π -Isomerisierung eingeleitet wird. Über den weiteren Verlauf der Reaktion kann nur spekuliert werden:



2.7.7. Zusammenfassung der Thermolysen der cis-Benzol-triiminderivate

Das mesylierte cis-Benzoltriimin 12r geht beim Erhitzen auf 200°C in sein π -Isomeres 168r über. Auf Grund eines Schmelzpunktsvergleichs wird für 168r die gleiche Konformation wie für 168r die gleiche Konformation wie für 1,4,7-Trioxonin (11) wahrscheinlich gemacht. 12p und die

partiell-substituierten cis-Benzoltriimine zersetzen sich beim Erhitzen auf 120 - 130°C auch bei Zugabe von Oxidationsmitteln bei 12p und 163 oder bei Gasphasenpyrrolyse (300°C) von 163, ohne daß die Bildung definierter Produkte beobachtet werden kann.

Die Thermolyse von 12q führt zum π -Isomeren 168q, das extrem luftempfindlich ist. Tieftemperatur- ^{13}C -NMR-Messung von 168q bis -72°C zeigen keine Veränderung der Signallage oder Signallbreite. 168q gibt beim Erhitzen in Lösung Methylamin ab und geht in das luftempfindliche Pyrrolo-pyrrol 171 über.

Als einziges ungesättigtes System kann bei der Thermolyse des Aziridiniumsalzes 167 in CDCl_3 -Lösung bei 80°C neben teerartigen Zersetzungsprodukten N-Methylpyrrol 175q ^1H -NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.

Auf Grund kinetischer Daten von Vergleichsverbindungen wird für die σ - π -Isomerisierung von cis-Benzoltriimininen ein Synchronmechanismus vorgeschlagen. Bindung der freien Stickstoffelektronenpaare durch intra- (12p, 163 und 164) oder intermolekulare Wasserstoffbrücken (Lösungsmittelabhängigkeit bei 12q) erhöht die Aktivierungsenergiebarriere der σ - π -Isomerisierung.

2.8. 1,4-Dihydro-1,4-diazocin

2.8.1. Einleitung

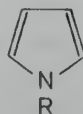
Das 'Hückel-Aromatizitäts-Konzept' (191) schließt ausdrücklich auch Verbindungen ein, bei denen einzelne Atome zwei π -Elektronen zum $[4n+2]$ -System beitragen. Es sind seit langem sowohl Anionen als auch Heterocyclen bekannt, für die die Kriterien der Aromatizität erfüllt sind:



183



184



175



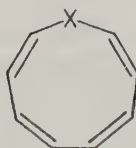
In neuerer Zeit wurden auch solche Systeme mit mehr als 6π -Elektronen dargestellt:



185 (192)



186 (194, 195)



187 X = O
188 X = NR

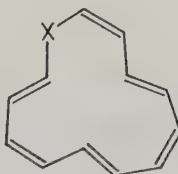
(198, 199)



(193)



(196)

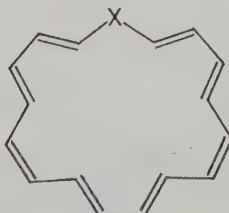


189 X = O
190 X = NR

(200, 201)



(197)



191 X = O
192 X = NR

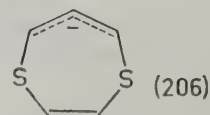
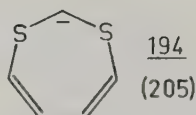
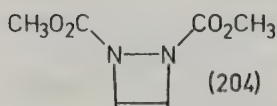
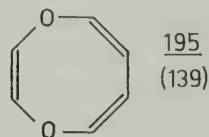
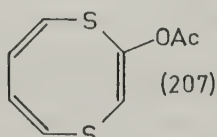
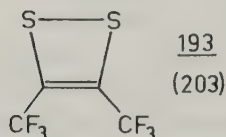
(201, 202)

Cyclische Delokalisierung von Elektronen hängt entscheidend von der Überlappung der p-Orbitale eines Systems und damit auch von dessen Planarität ab. Ob und inwieweit diese Systeme als nicht planare Polyolefine oder als planare aromatische Systeme vorliegen, wird durch das Zusammenspiel zweier Faktoren bestimmt:

- 1) Dem Ausmaß der Spannung der planaren Konformation (Bayer-, Stollspannung).
- 2) Der mesomeren Donorfähigkeit des Heteroatoms (bzw. dessen Substituenten) und dem Betrag der Resonanzenergie.

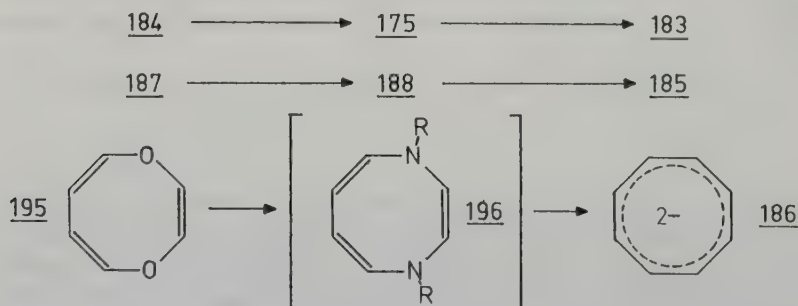
So sind beispielsweise die Systeme 187, 188s, 189, 190s, 191

und 192s als Polyolefine, die Verbindungen 188p, 190p, 192p und deren Anionen bzw. 190q und 192q als planare, "aromatische" Systeme charakterisiert worden. 188q ist ein Grenzfall. Monocyclische $[4n+2]$ -Heterocyclen mit mehr als einem 2π -Donoratom sind bisher nur vereinzelt bekannt, z.B.:



Nur bei 193 und 194 wird "Aromatizität" postuliert.

Betrachtet man die Zunahme der aromatischen Stabilisierung in den Reihen



so war aromatische Stabilisierung und auch Planarität für 196 nicht ausgeschlossen. Dabei war es eine plausible Voraussage, daß der Natur des N-Substituenten insofern Bedeutung zukommt, als Elektronen-Donor-Reste den 10π -Charakter begünstigen sollten.

Ein verhältnismäßig einfacher und geradliniger Zugang zu 196

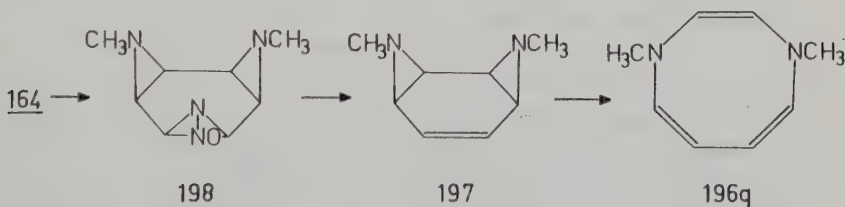
wurde dadurch möglich, daß in 164 zwei Aziridinringe durch Alkylgruppen blockiert sind, ein Ring jedoch als 1-H-Aziridin desaminiert werden kann.

Die Desaminierung von Aziridinen durch N-Nitrosierung ist eine schon länger bekannte Reaktion (208, 209). Sie wurde als nichtlineare cheletrope Reaktion klassifiziert (210) und verläuft streng stereospezifisch schon bei Temperaturen um -20°C :



Der Übergangszustand dieser Reaktion muß polarer sein als das Ausgangsprodukt, da die Reaktion durch polare Lösungsmittel beschleunigt wird (209).

Wegen der niedrigen Barriere der N_2O -Eliminierung der N-Nitrosoaziridine konnte man erwarten, daß nach aller Voraussicht thermisch labile 197 isolieren oder zumindest nachweisen zu können.



2.8.2. N,N'-Dimethyl-cis-benzoldiimin 197

Die Nitrosierung des Dimethyl-cis-benzoltriimins 164 mit Nitrosyltetrafluoroborat erwies sich in der Praxis als problematisch, da überschüssiges Nitrosierungsmittel (vor allem bei Verwendung der schwachen Base Pyridin) auch die (elektronenreichen) olefinischen Produkte angreift. Der Versuch, überschüss-

siges Nitrosierungsmittel vor der N_2O -Abspaltung durch Zugabe eines Überschusses von Aziridin zu zerstören, schlug fehl, da damit eine teilweise Denitrosierung von 198 verbunden ist. Die Verwendung von Trimethylamin als Base ist ungünstig, da es selbst vom Nitrosierungsmittel angegriffen wird, und somit die Reaktion von 164 unvollständig bleibt. Die besten Ausbeuten werden unter Verwendung von Diaza-bicyclo[2.2.2]octan als Base erzielt, wenn überschüssiges Nitrosierungsmittel durch Zugabe der berechneten Menge Aziridin zerstört wird. Die Reaktion kann aber nicht als optimiert angesehen werden, da z.B. noch keine anderen Nitrosierungsmittel bzw. sterisch gehinderte Basen eingesetzt wurden (z.B. 2,6-Di-tert-Butylpyridin; 2,6-Dimethylpyridin kommt sicher wegen der gegenüber Elektrophilen empfindlichen Methylgruppen nicht in Frage).

Die ungünstige Lage der Signale von Diaza-bicyclo[2.2.2]octan ($\tau = 6.95$) und die ausgefallenen Salze erschweren die ^1H -NMR-spektroskopische Verfolgung der Reaktion. Nitrosierung bei $-60^\circ C$ ergibt N,N'-Dimethyl-N''-nitroso-cis-benzoltriimin 198 (im ^1H -NMR-Spektrum bei $-40^\circ C$ sind schon teilweise die Signale von 197 zu sehen), das bei -20° bis $-10^\circ C$ N_2O verliert und in N,N'-Dimethyl-cis-benzoltriimin 197 übergeht (in dessen

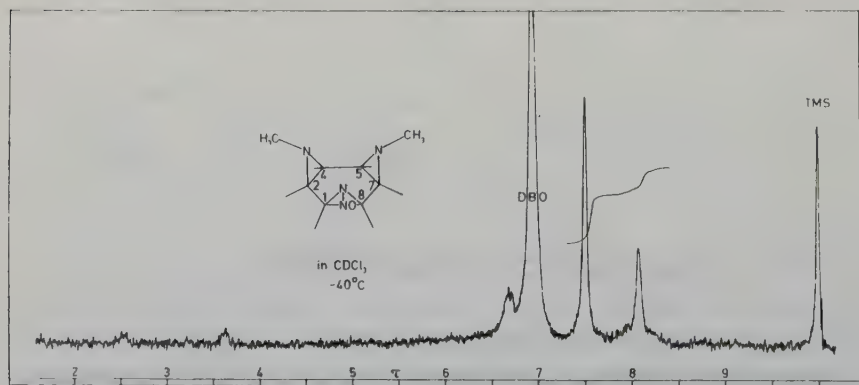


Abb. 66a: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 198

$\tau = 6.7$ (mc, 1,8-H), 7.50 (s, CH_3), 8.08 (mc, 2,4,5,7-H).

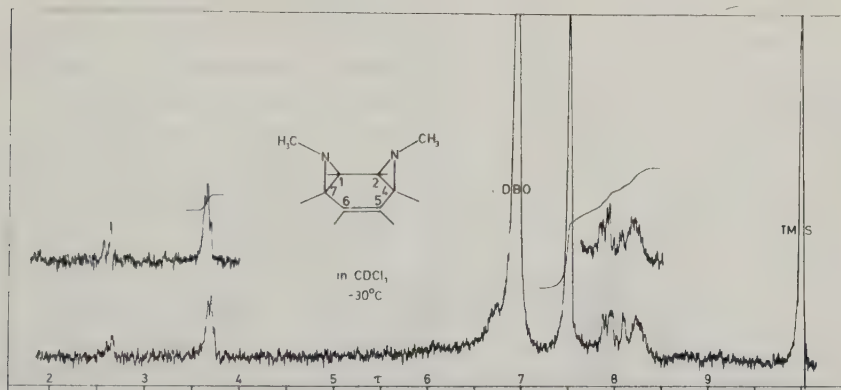


Abb. 66b: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 197

$\tau = 3.69$ (t, 5,6-H), 7.51 (s, 2 CH_3), 7.94 (mc, 1,2-H), 8.23 (mc, 4,7-H).

^1H -NMR-Spektrum teilweise noch die Signale von 198 zu erkennen sind).

Die Zuordnung der Protonen in 197 erfolgt in Analogie zur Zuordnung beim cis-Benzoldioxid (18), dessen ^1H -NMR-Spektrum eine weitestgehende Ähnlichkeit mit dem von 197 aufweist. Auch für 197 ist damit anzunehmen, daß, wie auch für andere Bis-homo-benzolderivate (82), die allylischen Dreiringprotonen bei höherem Feld erscheinen als die nicht allylischen 1,2-Protonen.

2.8.3. Valenzisomerisierung 197 $\rightarrow$ 196q

197 lagert sich bei 22°C mit einer Halbwertszeit von ca. 140 s in das 1,4-Dihydro-1,4-dimethyl-1,4-diazocin 196q um.

Die Analyse des ^1H -NMR-Spektrums ist eindeutig: Das schmale Pseudotriplett bei $\tau = 4.15$ muß 2-H und 3-H zugeordnet werden. Eine "longe-range" Kopplung (W-Kopplung) verknüpft diese Protonen mit den Signalen bei tiefstem Feld, die deshalb und in Ana-

logie mit 1,4-Dioxocin (195) (139), 5-H bzw. 8-H zukommen, die Signale bei $\tau = 4.36$ stammen damit von 6-H bzw. 7-H.

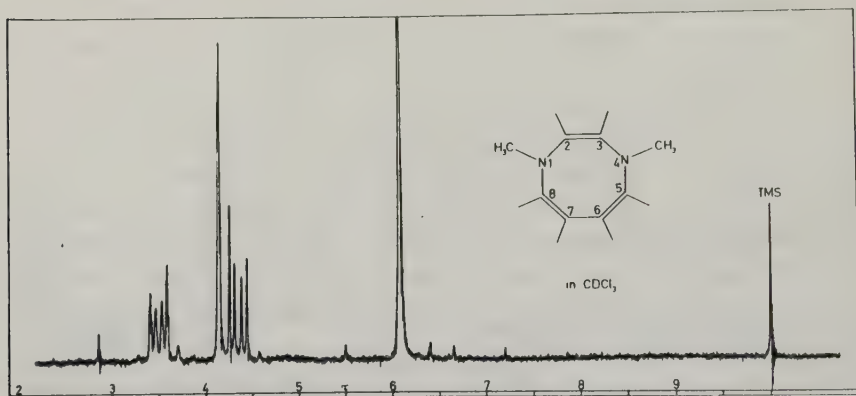


Abb. 67: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 196q

$\tau = 3.51$ (dd, $J_{5,6} = 10.5$ Hz, $J_{5,7} = -0.3$ Hz, $J_{5,8} = 0$ Hz, 5,8-H), 4.15 (t, 2,3-H), 4.36 (dd, 6,7-H), 6.08 (s, 2 CH_3).

Das ^{13}C -NMR-Spektrum weist vier Linien auf, deren Zuordnung in Analogie zu anderen Dihydrodiazocinen 196 (165, 171) und 1,4-Dioxocin (195) (211) getroffen werden kann:

51.6 ppm	Methyl-C
91.8 ppm	C-6,7
102.5 ppm	C-2,3
117.1 ppm	C-5,8

196q ist eine gelbliche Flüssigkeit, die in Farbe, in seiner relativen Luftbeständigkeit und im Geruch an N-Methylpyrrol erinnert. 196q bildet mit 1,3,5-Trinitrobenzol einen kristallinen, tiefdunkelroten Charge-transfer-Komplex 199, Schmp. 191°C , für den in Acetonitril UV-spektroskopisch (durch Extinktionsmessung des Charge-transfer-Maximums bei $20\,500\text{ cm}^{-1}$ mit $\epsilon = 1000$) eine Komplexbildungskonstante von 22.5 ($\lg K = 1.35$) bestimmt wurde.

Im Massenspektrum von 196q ist neben dem Molekülion (51 %) der

Zerfall in protoniertes Acetonitril $\text{CH}_3\text{CN}^+\text{H}$ und N-Methylpyridinium $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+\text{CH}_3$ dominant. Im linienarmen IR-Spektrum sind die Banden bei 2981 bzw. 3048 cm^{-1} den aliphatischen und olefinischen C-H-Schwingungen, die Bande bei 682 cm^{-1} der C-H-out-of-plane Schwingung und die Banden bei 1420, 1440, 1604, 1620 und 1676 cm^{-1} den Gerüstschwingungen mit einiger Wahrscheinlichkeit zuzuordnen.

Das UV-Spektrum von 196q ist in Abb. 68 wiedergegeben. In sei-

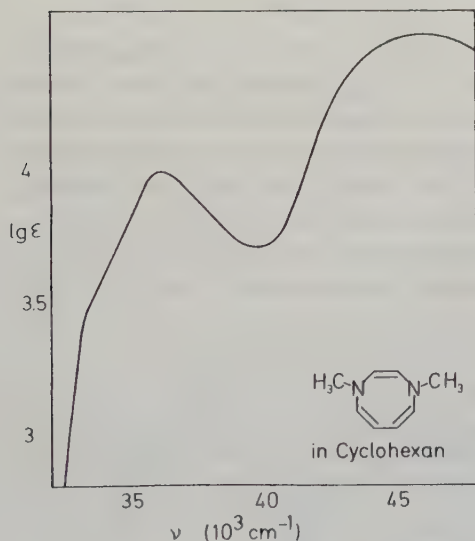


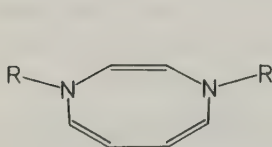
Abb. 68:
UV-Spektrum von
196q

nem Verlauf (insbesondere im Auftreten von zwei getrennten Hauptmaxima) ähnelt es den Spektren von Naphthalin (212) bzw. Cyclooctatetraenid-Dianion 186 (213) eher als dem des nicht konjugierten Cycloocta-1,3,6-triens (214) *.

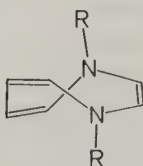
* Für eine Diskussion im Zusammenhang mit anderen N-substituierten Dihydro-diazocinen s. (165) und (171).

2.8.4. Struktur von 1,4-Dihydro-1,4-dimethyl-1,4-diazocin (196q)

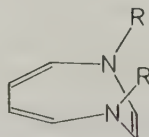
Für 196 sind drei ausgezeichnete Konformationen zu diskutieren:



196α

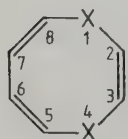


196β

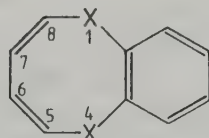


196γ

Aus 100 MHz ^1H -NMR-Spektren von 196q lassen sich (bei vereinfachender Behandlung als AA'XX'-Spektrum) die Kopplungskonstanten annähernd berechnen (165, 171). (Eine exakte Analyse des Spektrums steht noch aus.) Die ermittelten Werte im Zusammenhang mit den Werten anderer 1,4-Dihydro-1,4-diazocin-Derivate (165, 171), von Dioxocin 195 (139) und 1,4-Dimethyl[2.3]benzo-1,4-diazocin 200 (215) sind in nachstehender Tabelle zusammengestellt:



196p X = NH
196q X = NCH₃
196t X = NCOPh



200 X = NCH₃
201 X = O

	<u>196p</u>	<u>196q</u>	<u>200</u>	<u>195</u>	<u>196t</u>
$J_{5,6}$ (Hz)	10.7	10.5	8.02	8.0	8.9
$J_{6,7}$ (Hz)	11.7	10.5	9.3	9.22	3.9
$J_{5,7}$ (Hz)	-0.1	-0.28	---	-0.17	-2.5

Die gleichermaßen großen Kopplungskonstanten $J_{6,7}$ und $J_{5,6}$ in 196p und 196q weisen auf eine planare Struktur α mit beträchtlichem Ladungstransfer vom Stickstoffatom zu den Ring-C-Atomen

(43) bzw. mit weitgehendem Bindungsausgleich hin.

Die etwas kleineren, aber untereinander annähernd gleich großen Kopplungskonstanten $J_{6,7}$ und $J_{5,6}$ bei 195 und 200 sprechen für eine Struktur mit planarem Butadienteil, und zwar eher für die Konformation γ als für die planare Struktur α, da die Spannungsenergie, die eine freiwillig eingenommene ebene Anordnung des Ringes in 195 und 200 aufweisen muß (aus der Ringinversion von Cyclooctatetraen läßt sich ein Wert von >59 KJ/mol abschätzen (216)), nur durch Delokalisierung kompensiert werden kann.

Die gegenüber 196p und 196q deutlich geringeren Kopplungskonstanten von 195 und 200 können jedoch als Hinweis verstanden werden, daß in 195 und 200 keine Delokalisierung von Ladung unter Erhöhung der Elektronendichte der Ring-C-Atome stattfindet (Zusammenhang zwischen Elektronendichte und Kopplungskonstante).

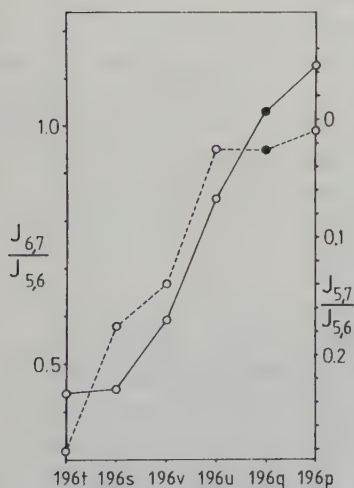


Schaubild 1:

$J_{6,7}/J_{5,6}$ (—) und

$J_{5,7}/J_{5,6}$ (-----) von

Diazocinen 196.

Das Fehlen eines diamagnetischen Kreisstromes in 200 ist ebenfalls ein Argument gegen eine beträchtliche Delokalisierungsenergie (s.u.).

196t letztlich weist eine relativ geringe Kopplungskonstante $J_{6,7}$ auf, was sehr gut mit der verdrehten "twist"-Konformation 196β in Einklang zu bringen ist, bei der der betreffende Di-derwinkel an ungespannten Modellen gemessen ca. 60° beträgt (43). Der in Schaubild 1 aufgetragene Quotient $J_{6,7}/J_{5,6}$ (durchgezogene Linie) zeigt, daß diese Konformation bei Änderung des Stickstoffsubstituenten stetig in die planare Konformation übergeht.

Einen ähnlichen, wenn auch umgekehrten Verlauf, nimmt $J_{5,7}/J_{5,6}$ (gestrichelte Linie), sodaß eine einheitliche Tendenz auch durch diesen Quotienten he-

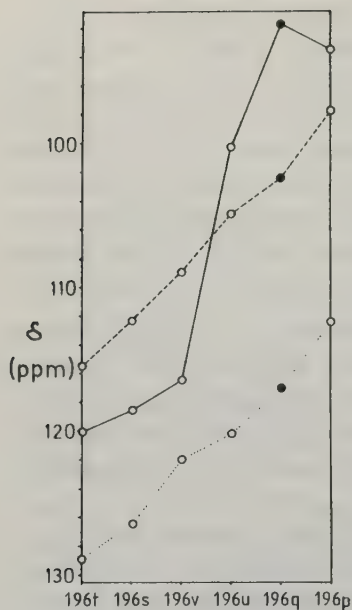


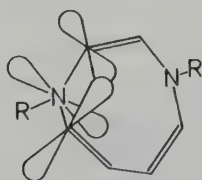
Schaubild 2: ^{13}C -NMR-Daten von Diazocinen

..... C-5,8; — C-6,7;
 ---- C-2,3.

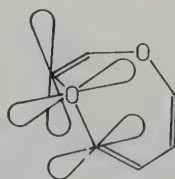
rausgestrichen wird.

Zusätzliche Indizien für die getroffenen Konformationszuordnungen liefern die chemischen Verschiebungen der ^{13}C -NMR-Spektren *. Bei den Diazocinen 196s, 196t und 196v erscheinen die C-6 (C-7)-Signale bei höherem Feld (4.6 - 7.5 ppm) als die C-2 (C-3)-Signale (Schaubild 2), eine Tatsache, die sich leicht mit der Orthogonalität der N- und C-5 (C-8)-p-Orbitale in der Twistkonformation erklären läßt, die eine Delokalisierung des N-Elektronenpaares nur zu C-2 (C-3) und nicht zu C-5 (C-8) erlaubt. Umgekehrt ist in 195, dem eine gefaltete Konformation zugeteilt wurde, das C-2 (C-3)-Signal gegenüber dem C-6 (C-7)-Signal beträchtlich nach tiefem Feld verschoben (23.7 ppm) (211), in Übereinstimmung mit der Tatsache, daß hier das O-p-Orbital auf dem C-2 (C-3)-p-Orbital senkrecht steht.

196β



195γ



* ^{13}C -NMR-Daten von 195: 123.9 (C-2,3), 139.3 (C-5,8), 100.2 (C-6,7).

Die ^1H -NMR-Werte sind wegen diamagnetischer Ringstromeffekte in den "aromatischen" Systemen zur Abschätzung von Elektronendichten wenig geeignet.

In den Verbindungen 196p, 196q und 196u ist offenbar Delokalisierung des N-Elektronenpaares in beide Molekülteile möglich, da hier die Differenz der chemischen Verschiebungen zwischen den beiden vorgenannten Extremfällen liegt (4.6 - 10.7 ppm Tieffeldverschiebung). Dies kann jedoch nur bedeuten, daß 196p, 196q und 196u (zumindest teilweise) eingeebnet sind.

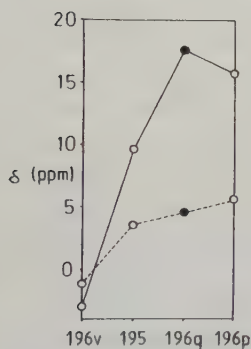
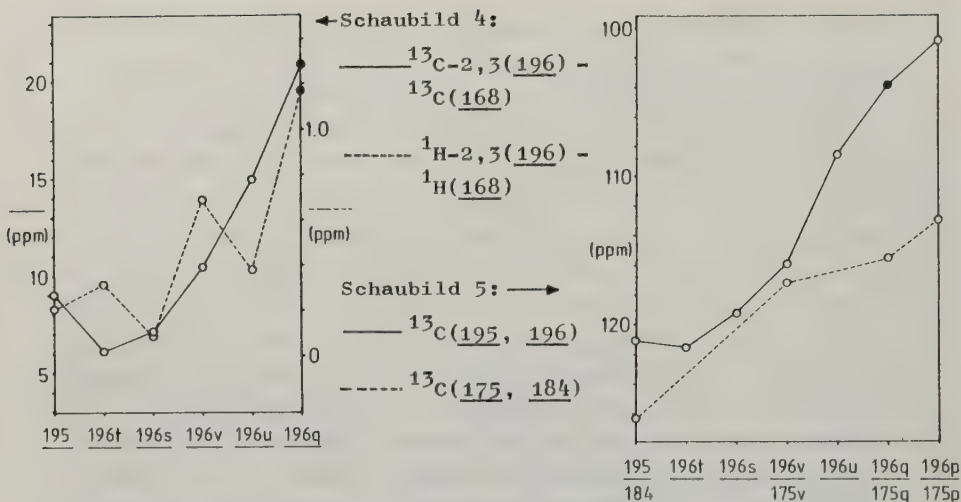


Schaubild 3:

— $^{13}\text{C}-\beta(196) -$
 $^{13}\text{C}-\beta(175, 184)$
 ----- $^{13}\text{C}-\alpha(196) -$
 $^{13}\text{C}-\alpha(175, 184)$

Auch der Vergleich der ^{13}C -Daten der 6,7-Atome der Diheterocine 196p, 196q, 196v (171) und 195 (211) mit den Daten von 175p, 175q, 175v und 184 (124, 180, 217) zeigt, daß nur in den Verbindungen mit planarem Butadienteil die Ladungsverschiebung in β -Position die des entsprechenden Fünfringheterocyclus überwiegt. Diese Delokalisierung ist wiederum bei den "aromatischen" Diazocinen 196p und 196q stärker als bei "gefaltetem" Dioxocin 195. Die chemischen Verschiebungen der α -C-Atome ändern sich bei gleicher Reihenfolge weitaus geringer als die der β -C-Atome. In Schaubild 3 sind die Differenzen der chemischen Verschiebung entsprechender C-Atome von Diheterocin 196 (195) und Pyrrol 175 (bzw. Furan 184) aufgetragen.

Die 2,3-Signale der Diazocine sind gegenüber denen der Triazocine (165, 171) durchweg nach hohem Feld verschoben (Schaubild 4), wobei die Reihenfolge sowohl völlig der der Zunahme der Kopplungskonstanten $J_{6,7}$ (Schaubild 1) als auch der Zunahme der chemischen Verschiebung aller Ring-C-Atome (Schaubild 2) bzw. von deren jeweiligen Mittelwert (Schaubild 5) entspricht. Diese Tendenz ist in den Werten für die ^1H -NMR-Spektren (165, 171) (gestrichelte Linie, Schaubild 4) infolge der gegenläufigen Tieffeldverschiebung durch diamagnetischen Ringstrom überkompensiert, so daß sich hier in erster Näherung ein umgekehrter Einfluß geltend macht.



Eine der empfindlichsten Sonden für Aromatizität, die auch dann vielfach anspricht, wenn sich aus energetischen Abschätzungen keine Stabilisierung mit Sicherheit ableiten läßt, ist der diamagnetische Ringstrom. Die Schwierigkeit bei dessen quantitativer Festlegung liegt in der Wahl geeigneter Bezugssubstanzen, die die Abschätzung der chemischen Verschiebung einer hypothetischen "nichtaromatischen" Form des betrachteten Moleküls ermöglichen. Das hat zur Folge, daß schon bei sehr einfachen, lange bekannten Verbindungen wie Benzol, Pyrrol und Thiophen das Ausmaß des Ringstromeffektes in gewissen Grenzen umstritten ist (218, 219, 220).

Die Abschätzung bei 196q ist insofern relativ verläßlich, als man die ^1H -NMR-Daten "nichtaromatischer" Diheterocine 195, 200 und 201 kennt, die zudem alle drei (vermutlich, s.S. 173) dieselbe gefaltete Konformation aufweisen.

Durch Vergleich des Dioxocins 195 (211) mit dem Benzodioxocin 201 (221) * läßt sich der Einfluß der Anellierung auf die chemische Verschiebung der Protonen H-5,8 und H-6,7 abschätzen. Überträgt man diesen Einfluß auf das Benzodiazocin 200 (215) *,

* Für Benzodioxocin 201 und Benzodiazocin 200 wurden in der

sind für das "nichtaromatische" Dimethyldiazocin 196q in der gefalteten Konformation Verschiebungen von $\tau = 4.71$ bzw. 5.85 zu erwarten. Legt man der chemischen Verschiebung der Protonen H-2,3 des "nichtaromatischen" 196q die des Trimethyltriazonins 168q ($\tau = 5.27$) zugrunde, sind die tatsächlich gefundenen Werte um 1.06 bzw. 1.37 bzw. 0.95 ppm zu tieferem Feld verschoben, was einer gemittelten diamagnetischen Verschiebung von 1.13 ppm entspricht, ca. 43% der diamagnetischen Verschiebung des isoelektronischen Cyclooctatetraenid-Dianions (222) *.

Aus der Beziehung zwischen chemischer Verschiebung und diamagnetischem Ringstrom (gemessen an Benzol (219)) ergibt sich

$$\frac{i_X}{i_B} = \frac{\Delta_X}{\Delta_B} \cdot \frac{A_B}{A_X} \cdot \left(\frac{R_X}{R_A} \right)^3$$

i = diamagnetischer Ringstrom

Δ = diamagnetische Verschiebung

A = Fläche des jeweiligen Ringes

R = Abstand des betreffenden Atoms vom Mittelpunkt

für 196q ein diamagnetischer Ringstrom von 86% des Wertes von Benzol (220), vergleichbar mit den Werten für Furan und Thiophen (218, 219).

Ein alternativer Weg, den Ringstrom nachzuweisen, ist die Korrelation der ^1H - mit den ^{13}C -NMR-Daten von konjugierten Systeme-

(Fortsetzung der Fußnote von S. 176)

Literatur die verwendeten Lösungsmittel nicht angegeben. Auch die chemische Verschiebung der CH_3 -Protonen, sowie ^{13}C -NMR-Daten sind nicht aufgeführt. Der oben dargestellten Abschätzung wurden ^1H -NMR-Verschiebungen in Tetrachlorkohlenstoff zugrunde gelegt.

* Dieser Wert ist im Vergleich zu dem des Paares N-Methylpyrrol-Cyclopentadienid vermutlich klein, da sowohl Furan als auch Thiophen ein dem Cyclopentadienid vergleichbaren Ringstrom aufweisen (219, 222).

men (223, 195). Aus der Untersuchung der para-C- und para-H-Resonanzen in substituierten Benzolen (223) wurde die Beziehung abgeleitet:

$$\Delta \delta C = 20.25 \Delta \delta H + \text{konst.}$$

Es zeigt sich, daß der Proportionalitätsfaktor auch bei der Korrelation an heterocyclischen Systemen (217) oder geladenen Hückel-Ionen (195) sich nur unwesentlich ändert. Da aber der diamagnetische Kreisstrom nur die Lage der ^1H -, nicht aber der

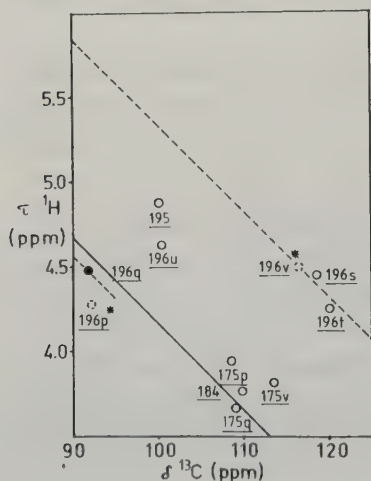


Schaubild 6: Korrelation der ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten von

175p (227, 217), 175q (227, 180), 175v (226, 124), 184 (227, 217), 195 (211, 139), 196p* (171), 196q, 196s (171), 196t (165), 196u und 196v* (171)

^{13}C -Resonanzen beeinflusst, kann man aus einer Korrelation beider Daten den Einfluß der Elektronendichte auf die ^1H -NMR-Spektren eliminieren und, durch Wahl geeigneter Vergleichssubstanzen, zumindest qualitativ den diamagnetischen Kreisstrom ermitteln. Die Zuverlässigkeit dieser Korrelation sollte an den weit vom störenden Heteroatom entfernten C-Atom am größten sein (199, 223).

Führt man diese Korrelation für die β -(6,7)-C(H)-Atome der Diazocine 196p*, 196q, 196s bis 196v* und für die β -(3,4)-C(H)-Atome der Pyrrole 175p, 175q und 175v bzw. Furan (184) durch und ordnet die Korrelationspunkte dieser Verbindun-

* Die ^1H (und ^{13}C)-NMR-Spektren von 196p und 196v wurden nicht, wie die der anderen Verbindungen, in CCl_4 gemessen, die Korrelationen sind damit nicht direkt vergleichbar.

gen nach ihrer Lage und ihrem Abstand von der Korrelationsgeraden für parasubstituierte Benzolderivate (223) (ausgezogene Linie), erhält man nachfolgende Reihe zunehmender relativen τ -Werts bzw. abnehmender diamagnetischer Verschiebung:

196p > 196q > 175q > 184 > 175p > 175v > 196u > 195 > 196t > 196s > 196v.

Auffallend ist, daß die Streuung der Werte in der Reihe der Fünfringheterocyclen weitaus geringer ist als die in der Reihe der Diheterozine, die klar in drei Gruppen getrennt sind:

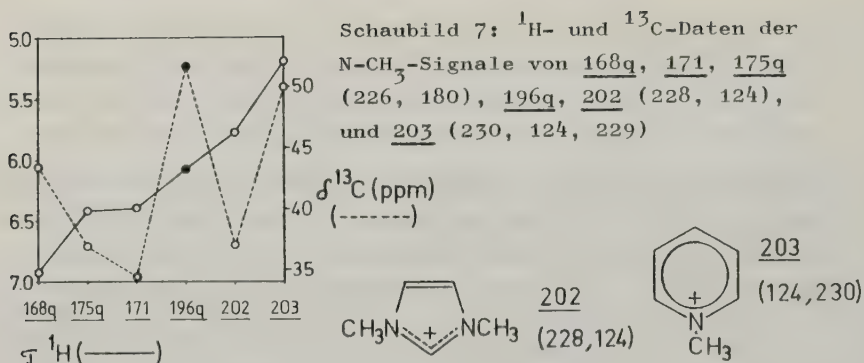
1) Die Diazocine 196p und 196q, die mindestens dem N-Methylpyrrol bzw. dem Benzol vergleichbare diamagnetische Verschiebung aufweisen (ca. 1.28 ppm für 196q, relativ zu 196s und 196t, in guter Übereinstimmung mit der oben aufgeführten Abschätzung).

2) Die Diheterocine 195 und 196u, die nur einen gewissen Teil der diamagnetischen Verschiebung von 196p bzw. 196q aufweisen.

3) Die nichtaromatischen Diazocine 196s, 196t und 196v, die wahrscheinlich keine diamagnetische Verschiebung erfahren (und zur Festlegung der Tieffeldverschiebung der anderen Verbindungen dienen).

Die ^{13}C - und ^1H -chemische Verschiebung der CH_3 -Gruppe in 196q kann als Maß für die Delokalisierung des Stickstoffelektronenpaares herangezogen werden. In den ^1H -NMR-Daten wird die induktive Tieffeldverschiebung durch den diamagnetischen Ringstrom verstärkt, so daß die gemessenen chemischen Verschiebungen von NCH_3 -Gruppen in konjugierten Systemen (226, 228, 230) sich z.T. erheblich unterscheiden. In den ^{13}C -NMR-Daten (124, 180, 229) (gestrichelte Linie) machen sich offenbar außer den induktiven Effekten auch andere Einflüsse geltend, so daß hier die extrem tiefe Lage des CH_3 -Signals von 196q (tiefer als das Signal des N-Methylpyridiniumions 203 (124, 229) nicht gut mit dem Grad der Delokalisierung korreliert.

Da der Einfluß des diamagnetischen Kreisstromes auf die Lage der ^1H -NMR-Signale von 175q, 196q und 202 annähernd gleich groß ist (219) (ca. 0.45, 0.54 und 0.57 ppm), kann man anneh-

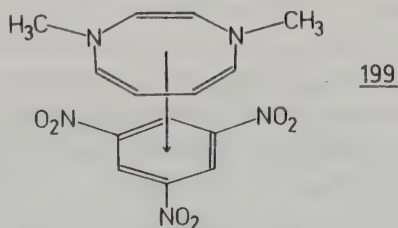


men, daß die Teilladung des Stickstoffatoms in 196q größer als in N-Methylpyrrol 175q, aber kleiner als in N-Methylpyridinium 202 ist. Für Pyrrol wurde ein Wert von 0,308 diskutiert (231). Es steht demnach zu vermuten, daß 196q eine positive Teilladung von ca. 0,4 - 0,5 an den Stickstoffatomen aufweist, womit die durchschnittliche Ladung der Ring-C-Atome mit 0,13 - 0,16 zu veranschlagen ist. Dieser Wert deckt sich auch recht gut mit einem Wert von 0,134, der sich aus der durchschnittlichen chemischen Verschiebung der Ring-C-Atome von 196q im Vergleich mit Cyclooctatetraenid-dianion 186 (195) und dem Zusammenhang zwischen Ladung und ^{13}C -NMR-Werten errechnet*. (Die analogen Vergleiche von N-Methylpyrrol bzw. Pyrrol mit Cyclopentadienid ergeben Werte von 0,116 bzw. 0,132, die allerdings etwas höher ausfallen als der aus HMO-Rechnungen abgeleitete Wert von 0,077 für unsubstituiertes Pyrrol (231).) Das starke Molekülion im Massenspektrum von 196q kann sicherlich nicht als Beweis, wohl aber als zusätzliches Indiz für

* Die direkte Korrelation von ^{13}C -NMR-Werten mit Elektrodendichten ist an carbocyclischen Systemen und an heterocyclischen Systemen (222) durchgeführt worden. Die Korrelation an Heterocyclen mit Zwei-Elektronen-Donor-Atomen wurde bislang (vermutlich) nur für C-Atome vorgenommen, die weit vom Heteroatom entfernt sind (199).

eine aromatische Stabilisierung angesehen werden, zumal der dominierende Zerfall in N-Methylpyridiniumion (Basispeak) und protoniertes Acetonitril stark von der Stabilität der beiden Bruchstücke begünstigt sein dürfte.

Indizien für eine aromatische Stabilisierung von 196p und 196q sind nicht zuletzt auch in ihrer relativen Beständigkeit zu finden; besonders die Tatsache, daß 196p weder im Säuren, noch im Basischen eine Tautomerisierung erfährt, weist auf eine beträchtliche Stabilisierungsenergie hin (171). Bei 196q ist es die für Enamine untypische (relative) Indifferenz gegen Luft-sauerstoff, die für eine aromatische Stabilisierung spricht. Die Bildung des recht stabilen Charge-transfer-Komplexes 199 mit 1,3,5-Trinitrobenzol (die Stabilitätskonstante ist viel größer als die des Trinitrobenzol - N,N-Dimethylanilin - Komplexes (232)) mit einem für ein 10π -System energetisch tiefliegenden Charge-transfer-Übergang* spricht für eine (sterisch günstige) planare Struktur von 196q (233).

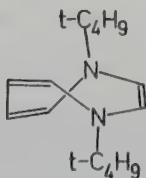


* Die Lage des Charge-transfer-Maximums entspricht der des N,N-Dimethylanilin-Trinitrobenzol-Komplexes (234), ist gegenüber der des Anthracen-Trinitrobenzol-Komplexes (235) um 1800 cm^{-1} hypsochrom verschoben und ist auch deutlich langwelliger als der des 1,3-Dimethylindol-Trinitrobenzol-Komplexes (236).

2.8.5 Zusammenfassung der Darstellung und Eigenschaften
von 196q; Ausblick

Die N-Nitrosierung von N,N'-Dimethyl-cis-benzoltriimin 164 bei -60°C kann kernresonanzspektroskopisch verfolgt werden. Durch Erwärmen der Reaktionslösung auf -20° bis -10°C entsteht unter Abspaltung von N_2O N,N'-Dimethyl-cis-benzoldiimin 197, das sich bei 22°C mit einer Halbwertszeit von ca. 140 s in 1,4-Dihydro-1,4-dimethyl-1,4-diazocin (196q) umlagert. Letzterem wird auf Grund seiner relativen Beständigkeit, sowie seiner ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten und der Stabilität seines Charge-transfer-Komplexes mit 1,3,5-Trinitrobenzol eine planare (oder nahezu planare) Struktur mit "aromatischer" Stabilisierung zugeschrieben. Zwei neuere theoretische Arbeiten (237), die sowohl für 195, als auch für 1,4-Dithiocin und 1,4-Dihydro-1,4-diazocin nichtaromatischen Charakter postulieren, stehen somit für letzteres in eindeutigen Widerspruch zu den Ergebnissen dieser und der Arbeit von M.BREUNINGER (171) über das alkylierte bzw. unsubstituierte System 196.

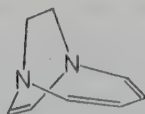
Weiteren Aufschluß über die Natur von 196 erwarten wir von Messungen des S-Wertes (73), pK_a -Messungen (215, 238), PE-Spektren, polarographischen Messungen, Hydrierungen und eventuellen aromatischen Substitutionen in 196q im Vergleich mit den (bislang) unbekannten Verbindungen 204, 205 und 206.



204



205



206

3. Zusammenfassung

1. Die Synthese des cis-Benzoltrioxids 10 über die Stufen 20, 21, 22a, 23a wird beschrieben. Die stereoisomeren Dibromide 21, 27 und 28 können sowohl ineinander, als auch in die strukturanalogen Dichloride 33, 34 und 35 und in die Dibenzoate 123, 124 und 125 umgewandelt werden. Als Folgeprodukte der nicht in Substanz isolierten Monobromide 121 und 122 werden die Diepoximesylate 140 und 141 gewonnen. Durch Epoxidierung von 28 kann das Diepoxid 117 erhalten werden.
10 ist laut Röntgenstrukturanalyse ein Molekül mit planarem Cyclohexanring.
2. cis-Benzoltrioxid 10 gibt mit einigen Alkali- und Erdalkali-metallsalzen kristalline Additionsverbindungen, die, auf Grund der kaum nachweisbaren Wechselwirkung von Li^+ -Ionen mit 10 in Lösung, vermutlich als reine Gitterverbindungen anzusehen sind. Die gefundenen Stöchiometrien lassen vermuten, daß die Kationen von den Sauerstoffatomen von 10 3- bzw. 4-, 6-, 9- oder 12-fach koordiniert vorliegen.
3. Gasphasenpyrrolyse von 10 ergibt in sehr guter Ausbeute 1,4,7-Trioxonin (11). Für die Reaktion wird ein konzentrierter $3\sigma \rightarrow 3\pi$ -Prozess wahrscheinlich gemacht.
4. Durch Reaktion von 10 mit monovalenten Nucleophilen im Überschuß werden die chiro-konfigurierten Trisubstitutionsprodukte 56b, 56d, 56i und 56k in guten Ausbeuten erzeugt. In einem Falle wird ein Monosubstitutionsprodukt 23c, in einem Falle ein 1,2-Disubstitutionsprodukt 71i isoliert.
Die alkalische Hydrolyse von 10 liefert über das nachweisbare Diepoxid 79 ein Gemisch von muco-, myo-, chiro- und scyllo-Inosit.
5. Reaktion von 10 mit Cyanessigester bzw. Malodinitril lie-

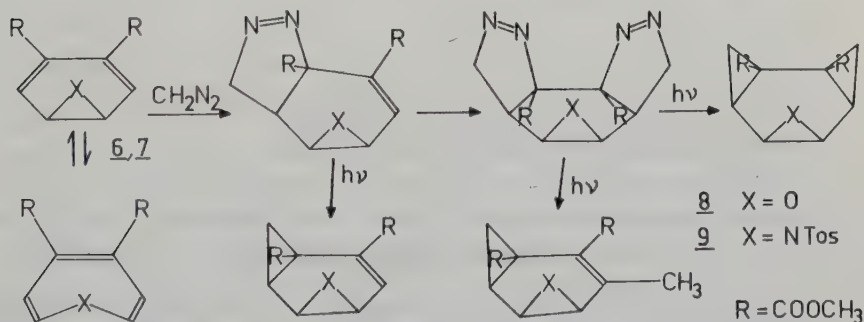
Methylpyrrol nachgewiesen werden.

Für den Mechanismus der σ - π -Isomerisierung von 12r bzw. 12q wird wiederum eine konzertierte $3\sigma \longrightarrow 3\pi$ -Cycloreversion wahrscheinlich gemacht.

10. Durch N-Nitrosierung von 164, N_2O -Abspaltung und σ - π -Isomerisierung wird 1,4-Dihydro-1,4-dimethyl-1,4-diazocin (196q) erhalten; die Zwischenstufen können kernresonanzspektroskopisch nachgewiesen werden. 196q wird zusätzlich als Charge-transfer-Komplex 199 mit Trinitrobenzol charakterisiert. Auf Grund von verschiedenen, hauptsächlich NMR-Kriterien, wird 196q eine planare Struktur mit aromatischer Stabilisierung zugeschrieben.

4. Anhang

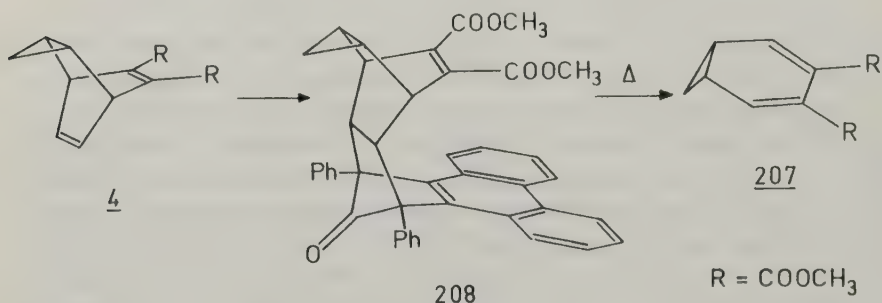
Die Synthese der ersten Bis- und Tris- σ -homobenzole (21, 27) war über die nachstehende Reaktionsfolge gelungen.



Bemerkenswert sind dabei die syn-Stereoselektivität der Addition von Diazomethan und die Stabilität der sonst nicht nachweisbaren bicyclischen Form von 7.

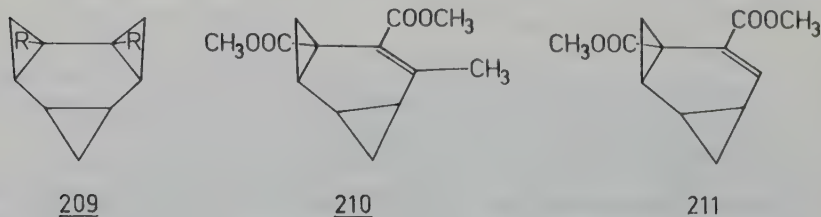
Die Zielsetzung meiner Diplomarbeit (82) war es gewesen, nachzuprüfen, ob auch im Falle des carbocyclischen Triens 207 zum

einen ein Abfangen des (mit Sicherheit stark benachteiligten) Bicyclus, zum anderen eine syn-Addition von Diazomethan an diesen erreicht werden kann; rein carbocyclische cis-Trishomobenzolderivate sollten so zugänglich gemacht werden.



Hierzu haben wir das spezifisch substituierte Cycloheptatrien 207 über die Reaktionsfolge 4 $\longrightarrow$ 208 $\longrightarrow$ 207 hergestellt. Durch Reaktion von 207 mit Diazomethan wurde ein nicht trennbares Produktgemisch erhalten, das laut Aussage des ^1H -NMR-Spektrums ca. 20 % eines symmetrischen Bispyrazolins enthält. Photolyse dieses rohen Pyrazolingemisches in THF oder Aceton lieferte nach chromatographischer Auftrennung in ca. 2 % Ausbeute ein Öl, in dem als Hauptprodukt auf Grund von ^1H -NMR-Spektren das trans-Trishomobenzol 209 vermutet wurde.

Nach Fertigstellung der Diplomarbeit wurde dieses Produktgemisch gaschromatographisch aufgetrennt. Es konnte als Mischung der drei Verbindungen 209, 210 und 211 identifiziert werden.



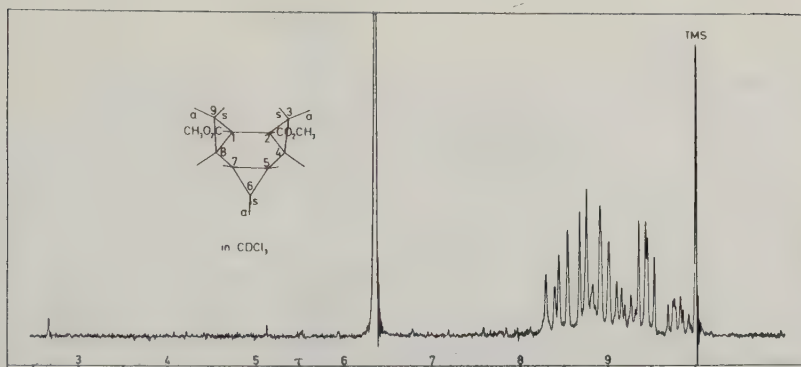


Abb. 69: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 209

τ (100 MHz)* = 6.35 (s, 2 CH_3), 8.44 (dd, $J_{3a,3s} = J_{9a,9s} = 4.9$ Hz, $J_{3a,4} = J_{8,9a} = 8.8$ Hz, 3a,9a-H), 8.77 (dd, $J_{4,5} = J_{7,8} \approx 0.7$ Hz, 4,8-H), 8.94 (dd, $J_{5,6a} = J_{6a,7} = 8.1$ Hz, $J_{5,6s} = J_{6s,7} = 5.4$ Hz, 5,7-H), 9.20 (mc, $J_{6a,6s} = 4.1$ Hz, 6a-H), 9.44 (dd, $J_{3s,4} = J_{8,9s} = 6.1$ Hz, 3s,9s-H), 9.79 (mc, 6s-H).

Die Struktur von 209 geht aus seinem Molgewicht (MS-Spektrum, aus dem Kopplungsmuster und der Symmetrie seines ^1H -NMR-Spektrums und der Linienzahl seines (auf Grund von Substanzmangel unvollständigen) ^{13}C -NMR-Spektrums hervor. Die trans-Stellung der Dreiringe wird durch die kleine Kopplungskonstante $J_{4,5} = (J_{7,8}) \approx 0.7$ Hz wahrscheinlich (239); die all-cis-Struktur 82 ist dadurch ausgeschlossen, da 82 als thermisch sehr instabile Zwischenstufe bekannt (7), 209 hingegen bis 260°C stabil ist**.

Das ^1H -NMR-Spektrum von 210 ist außerordentlich kompliziert. Es wurde mit Hilfe des Programms Laokoon III durch Simulation analysiert. Für den Strukturbeweis ist - außer dem Molgewicht (MS-Spektrum) - ausschlaggebend, daß durch die Lage der ^1H - und ^{13}C -Signale eindeutig die Existenz zweier Cyclopropanrin-

* Die Kopplungskonstanten wurden durch 100-MHz Doppelresonanzexperimente ermittelt.

** Thermische Beständigkeit weisen auch andere carbocyclische trans-Tris- σ -homobenzole auf (128, 240, 241).

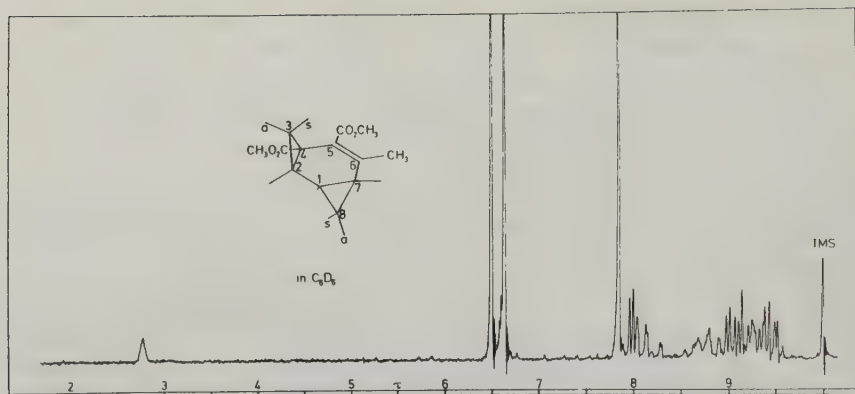


Abb. 70: 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 210

$\tau = 6.51$ (s, CH_3), 6.65 (s, CH_3), 7.85 (s, CH_3), 7.94 (dd, $J_{3a,3s} = 3.1$ Hz, $3a\text{-H}$), 8.13 (mc, $J_{2,3a} = 8.8$ Hz, $J_{2,3s} = 6.4$ Hz, 2-H), 8.75 (mc, $J_{1,2} = 1.1$ Hz, 1-H), 9.03 (dd, $3s\text{-H}$), 9.18 (mc, $J_{8a,8s} = -3.6$ Hz, $J_{1,8a} = 8.3$ Hz, $8a\text{-H}$), 9.32 (mc, $J_{7,8a} = 8.7$ Hz, $J_{7,8s} = 4.8$ Hz, $J_{1,7} = 7.8$ Hz, 7-H), 9.47 (mc, $J_{1,8s} = 5.3$ Hz, $8s\text{-H}$).

ge und einer (tetrasubstituierten) Doppelbindung bewiesen wird und daß die Kopplungskonstante $J_{1,2}$ mit 1.1 Hz auch hier für eine cis-Anordnung der Cyclopropanringe zu klein ist, die auf Grund der thermischen Beständigkeit von 210 ohnehin unwahrscheinlich ist*.

Die Struktur von 211 folgt aus Molgewicht (MS-Spektrum), der Ähnlichkeit seiner ^1H -NMR-Daten mit denen von 210 sowie seiner thermischen Beständigkeit (statt dreier Methyl-Resonanzen bei 210 treten bei 211 nur zwei, dafür aber ein olefini-

* Während die wenigen bislang direkt nachgewiesenen carbocyclischen cis-Bishomobenzole auch bei Anwesenheit stabilisierender Substituenten schon bei Raumtemperatur instabil sind (17), gehen carbocyclische trans-Bishomobenzolderivate auch bei erhöhter Temperatur keine σ - π -Isomerisierung (241, 242) ein.

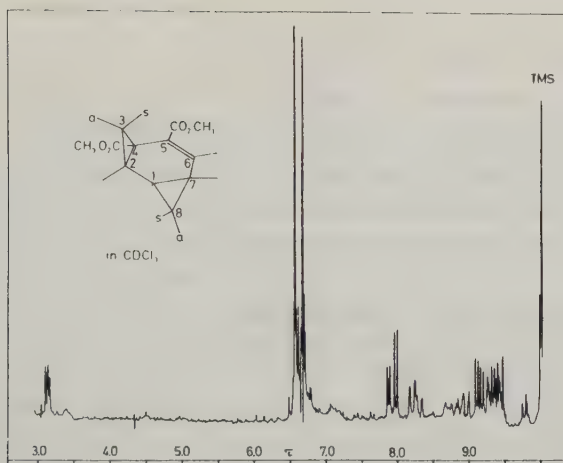


Abb. 71:
90 MHz Fourier ^1H -
NMR-Spektrum von
211

$\tau = 3.14$ (d, $J_{6,7} = 3.8$ Hz, 6-H), 6.55 (CH_3), 6.65 (CH_3),
7.93 (dd, $J_{3a,3s} = 3.6$ Hz, 3a-H), 8.23 (mc, $J_{2,3a} = 9.0$
Hz, $J_{2,3s} = 6.5$ Hz, 2-H), 8.89 (mc, $J_{1,2} = 0.5$ Hz, 1-H),
9.12 (dd, 3s-H), 9.2 - 9.5 (m, 7,8a,8s-H).

ches Signal bei $\tau = 3.14$ auf.) Auf Grund der nur sehr kleinen Substanzmenge konnte kein qualitativ befriedigendes 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen und konnten im ^{13}C -NMR-Spektrum nur acht der zwölf Signale registriert werden. Die ^1H -NMR-Daten wurden 220 MHz ^1H -NMR und 90 MHz-Fourier- ^1H -NMR-Spektren entnommen. Für die Aufnahme eines IR-Spektrums als Film zwischen zwei NaCl-Platten war die Substanzmenge ebenfalls nicht ausreichend.

5. Experimenteller Teil

Es wurden folgende Geräte benutzt:

1. Kernresonanz

^1H -NMR: 60 MHz: Varian A 60 und Varian A 60 D
90 MHz: Varian ERM 390
100 MHz: Varian HA 100-D
270 MHz: Bruker HX 270

^{13}C -NMR: 25 MHz: Varian XL 100

Frau Leppert, Herrn Schwander, Herrn Reinbold und Herrn Dr. Hunkler danke ich für die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren.

Für die Aufnahme und Interpretation der ^{13}C - und 270 MHz ^1H -NMR-Spektren bin ich Herrn Prof. Dr. Fritz von der Fa. Ciba-Geigy AG, Basel zu besonderem Dank verpflichtet.

2. IR-Spektren:

Perkin Elmer PE 125, Perkin Elmer Infracord

Frl. Menz und Fr. K. Keller danke ich für die Aufnahme der Spektren.

3. Schmelzpunkte:

Monoskop IV der Fa. Bock, Frankfurt/M. und Büchi Schmelzpunktsapparatur der Fa. Büchi, Flawil/Schweiz
Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

4. UV-Spektren:

Zeiss DMR 21

5. MS-Spektren:

Atlas CH-4

Den Herren Dr. W. Karl und Dipl. Chem. J. Wörth, sowie Herrn Dr. W. Richter von der Fa. Ciba-Geigy AG, Basel danke ich für die Aufnahme der Massenspektren.

6. PE-Spektren:

Photoelektronenspektrometer PS-15 der Fa. Perkin-Elmer Ltd.

7. Dampfdruckosmometrische Messungen:

Dampfdruckosmometer der Fa. Knauer/Berlin

8. pH-Messungen:

pH-Meter 25 der Fa. Radiometer Kopenhagen

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Fa. Woelm 0.05 - 0.2 mm, zur Schichtchromatographie Kieselgel PF₂₅₄ der Fa. Merck verwandt.

Die Elementaranalysen wurden in der Analytischen Abteilung des Chemischen Laboratoriums der Univ. Freiburg durchgeführt.

7-Oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (20)

320 g (4 mol) Cyclohexadien-1,4 (ca. 90 proz.) werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst. Es werden 240 g wasserfreies Natriumacetat und unter Eiskühlung 418 g (2.2 mol) 40 proz. Peressigsäure, die mit 12 g Natriumacetat versetzt ist, tropfenweise zugefügt, so daß die Temperatur zwischen 10 - 15°C bleibt. Nach beendeter Zugabe läßt man die Mischung noch bei 20°C 3 h stehen, gießt in 1.5 l Eiswasser, schüttelt gut durch und extrahiert die organische Phase mit 200 ml Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 600 ml eiskalter Kaliumsulfithaltiger 10 proz. Kaliumhydroxidlösung gewaschen (Probe des Waschwassers auf überschüss. Alkali mit pH-Papier und der organischen Phase mit Kaliumjodid/Essigsäure auf überschüss. Persäure). Man destilliert an einer wirksamen Kolonne zunächst unter Normaldruck das Methylenchlorid, überschüss. Cyclohexadien-1,4 und zuletzt das Produkt i.Vak. (Sdp. 40°C/12 Torr). Man erhält 115 g 20 (85 % bezogen auf verbrauchtes Cyclohexadien-1,4). Das Produkt muß zur Weiterverarbeitung völlig frei von Cyclohexadien sein, da sonst bei der Allylbromierung Bromwasserstoff entsteht.

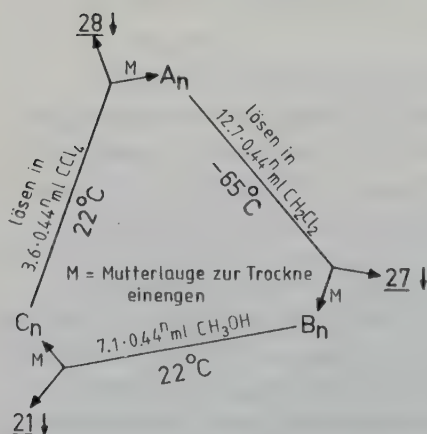
Isomere 2,5-Dibrom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ene 21, 27 und 28

In einem 3 l-Dreihalskolben mit Rührer, Gaseinleitungsrohr, wirksamer Kolonne und Destillationsaufsatz mit Kontaktthermometer (Einstellung 73.5°C) werden 192 g (2 mol) 7-Oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en(20) und 2.2 l absol. CCl₄ gegeben. Zur (azeotropen) Entfernung von Wasserresten im Epoxid werden 200 ml CCl₄ langsam abdestilliert. Man gibt dann 700 g (4 mol) (nicht umkristallisiertes) über Kaliumhydroxid, dann über Phosphor-pentoxid bei 20°C/10⁻³-10⁻⁴ Torr getrocknetes N-Bromsuccinimid (NBS) und anschließend 2 g Azobisisobutyronitril zu und leitet in schwachem Strom Ethylen ein (ca. 1 Blase pro s). Nachdem die Luft aus dem Einleitungsteil verdrängt ist, erwärmt man

bis, nach Anspringen der Reaktion, das Lösungsmittel langsam tropfenweise abdestilliert (ca. 100 ml/h). Infolge abnehmender Reaktionswärme muß die Heizung durch Kontaktthermometerschaltung laufend nachreguliert werden. Die Reaktion wird nach 3.5-4 h abgebrochen. Man läßt auf 0°C abkühlen, saugt vom Succinimid ab, setzt 60 ml CH₂Cl₂ zu und reinigt die Reaktionslösung über eine Säule mit 600 g Kieselgel, eluiert sofort mit 1.5 l CCl₄/CH₂Cl₂ (20:1) und zieht das Lösungsmittel i.Vak. ab. Der Rückstand wird mit 500 ml Trichlorethylen versetzt und nach Animpfen mit den Dibromiden 21, 27 und 28 bei tiefer Temperatur (-60°C) unter Zusatz von Petrolether (gerade soviel, daß bei der Kristallisationstemp. eben keine Trübung auftritt) mehrere Tage der Kristallisation überlassen. Es wird abgesaugt und aus Trichlorethylen/Petrolether bei tiefer Temp. umkristallisiert. Zur Bestimmung der Zusammensetzung des Gemisches wird 28 durch PSC (Kieselgel; Benzol; R_F (28) = 0.5, R_F (21, 27) = 0.65) abgetrennt und das Verhältnis der beiden anderen, chromatographisch nicht auftrennbaren Dibromide 21 und 27 durch Integration des (Hochfeld-) ¹H-NMR-Spektrums in (D₆-)Benzol ermittelt (s. Abb. 4).

Gesamtausbeute: 107 - 130 g (42 - 52 %), Gemisch aus ca.:

40 % 21, Schmp. 98°C; 56 % 27, Schmp. 118°C und 4 % 28, Schmp. 134 - 135°C



Zur Reinisolierung von 21, 27 und 28 wird dieses Kristallgemisch gemäß nebenstehendem Schema durch fraktionierte Kristallisation aufgetrennt. Das Schema bezieht sich auf ein Gemisch A₀, das 1 g 21, ≥ 0.24 g 27 und 0.06 - 0.23 g 28 enthält. Bei jedem Schritt C → A steigt n um eins, z.B.: A₀ → B₀ → C₀ → A₁ → B₁ → etc. Der Einstieg in den Fraktionierungsprozess ist beliebig.

(1 α ,2 α ,5 α ,6 α)-2,5-Dibrom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (21)

$C_6H_6Br_2O$ (253.9) Ber. C 28.38 H 2.38 *
Gef. C 28.31 H 2.48

MS (70 eV): m/e = 252 (7 %, M^+), 173 (100 %, $M^+ - Br$), 145 (20 %, $C_5H_6Br^+$), 94 (15 %, $M^+ - 2 Br$) (bezogen auf ^{79}Br).

IR (KBr): 2970 (CH), 1432, 1391, 1344, 1260 (Epoxid), 1178, 1167, 1152, 1144, 1070, 1012, 942, 910, 900, 790, 692, 638, 425, 360 cm^{-1} .

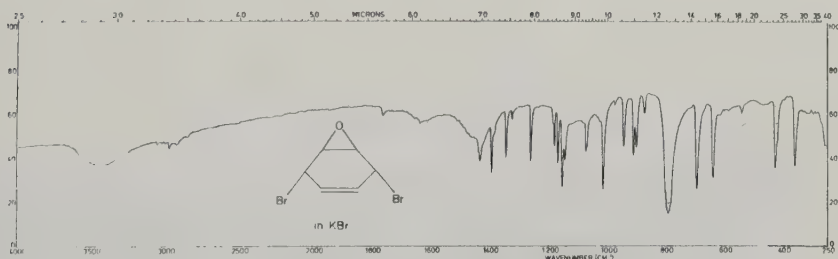


Abb. 72 : IR-Spektrum von 21

^1H -NMR ($CDCl_3$): τ = 4.20 (mc, 3,4-H), 5.14 (mc, 2,5-H), 6.29 (mc, 1,6-H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 124.5 (J_{CH} = 168 Hz, C-3,4), 53.3 (J_{CH} = 184 Hz, C-1,6), 38.9 (J_{CH} = 158 Hz, C-2,5).

DL-(1 α ,2 α ,5 β ,6 α)-2,5-Dibrom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (27)

$C_6H_6Br_2O$ (253.9) Ber. C 28.38 H 2.38 *
Gef. C 28.35 H 2.50

* Br-Bestimmung ergab trotz mehrfacher Wiederholung bei 21, 27 und 28 viel zu niedrige Werte.

MS (70 eV): $m/e = 252$ (3.5 %, M^+), 173 (100 %, $M^+ - Br$), 145 (30 %, $C_5H_6Br^+$), 94 (22 %, $M^+ - 2 Br$) (bezogen auf ^{79}Br).

IR (KBr): 2955 (CH), 1424, 1392, 1341, 1249 (Epoxid), 1180, 1144, 992, 939, 911, 895, 790, 783, 764, 710, 644, 576, 410, 343, 306 cm^{-1} .

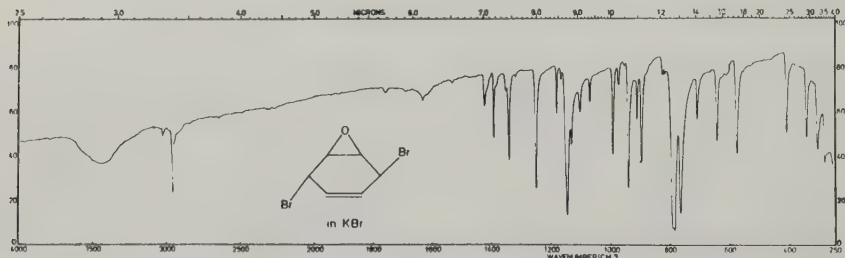


Abb. 73 : IR-Spektrum von 27

^1H -NMR ($CDCl_3$ /270 MHz): $\tau = 4.17$ (mc, $J_{4,5} = 4.8$ Hz, $J_{4,6} = 1.9$ Hz, 4-H), 4.27 (mc, $J_{3,4} = 10.5$ Hz, $J_{3,5} = 0.8$ Hz, 3-H), 4.99 (mc, $J_{2,3} = 1.8$ Hz, $J_{2,4} = 1.9$ Hz, $J_{2,5} = 1.8$ Hz, $J_{2,6} = 0$ Hz, 2-H), 5.11 (mc, $J_{5,6} = 1.7$ Hz, 5-H), 6.10 (mc, 6-H), 6.32 (mc, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, $J_{1,3} = 1.8$ Hz, $J_{1,5} = 0.8$ Hz, $J_{1,6} = 3.6$ Hz, 1-H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 126.0$ ($J_{CH} = 170$ Hz, C-4), 125.9 ($J_{CH} = 170$ Hz, C-3), 58.7 ($J_{CH} = 188$ Hz, C-6), 54.4 ($J_{CH} = 188$ Hz, C-1), 43.0 ($J_{CH} = 156$ Hz, C-5), 38.7 ($J_{CH} = 156$ Hz, C-2).

(1 α ,2 β ,5 β ,6 α)-2,5-Dibrom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (28)

$C_6H_6Br_2O$

(253.9) Ber. C 28.38 H 2.38

Gef. C 28.45 H 2.55

^1H -NMR ($CDCl_3$): $\tau = 4.23$ (mc, 3,4-H), 5.07 (mc, 2,5-H), 6.17 (mc, 1,6-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 127.3$ (C-3,4), 59.0 (C-1,6), 42.3 (C-2,5).

IRR(KBr): 3010, 2970, 2950 (CH), 1406, 1394, 1340, 1246 (Epoxid),
1150, 1115, 970, 927, 898, 785, 770, 715, 649, 599, 374,
325 325, 270 cm^{-1} .

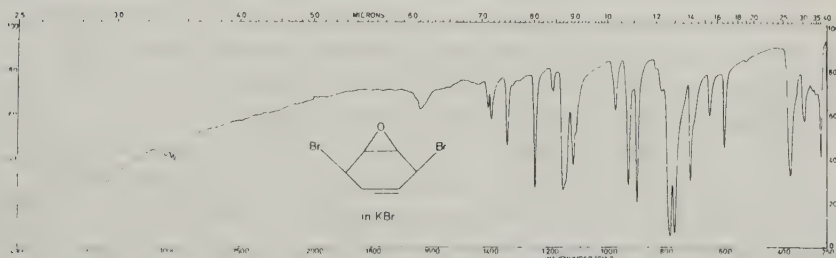


Abb. 74 : IR-Spektrum von 28

1,2-Anhydro-3,6-dibrom-3,6-dideoxi-muco-inosit (22a) und
DL-1,2:3,4-Dianhydro-6-brom-6-desoxy-epi-inosit (23a)

Ein Dibromidgemisch, das 50.8 g (0.2 mol) ($1\alpha,2\alpha,5\alpha,6\alpha$)-Dibromid 21 enthält, wird in 4 l Methanol gelöst und mit 350 g Eis versetzt. Es wird im Eis/Methanol-Bad auf -5°C bis -10°C gekühlt und über 4-5 h eine Lösung von 38 g (0.24 mol) Kaliumpermanganat in 500 ml Wasser zugetropft, wobei ständig ein schwacher CO_2 -Strom durch die Lösung geblasen wird. Nach beendeter Zugabe wird mit 60 ml 4 N H_2SO_4 versetzt, bis zur völligen Lösung des Braunsteins unter Eiskühlung SO_2 in die Lösung eingeleitet, überschüss. SO_2 durch Einblasen von Luft entfernt und die Lösung i. Vak. auf ca. 600 ml eingengt. Der Rückstand wird mit 2 l warmen Methylenchlorid ausgeschüttelt, die organische Phase über eine Säule mit mindestens 800 g Kieselgel gegeben und mit Methylenchlorid entwickelt, bis kein 2,5-Dibrom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en mehr nachweisbar ist (reines Lösungsmittel). Das zurückgewonnene Dibromidgemisch kann wiederum der Isomerisierung (s.u.)

unterworfen werden. Anschließend eluiert man ca. 12 % 23a und darauf das Diol 22a mit Chloroform/Aceton (9:1). Die Produkte sind zur Weiterverarbeitung rein genug. Nach Umkristallisieren aus Chloroform oder CCl_4 erhält man 14.4 g 22a (50 % bezogen auf verbrauchtes Bromidgemisch) farblose Kristalle, Schmp. 106°C (stark abhängig vom Reinheitsgrad) und 2.5 g 23a (12 % bezogen auf verbrauchtes Bromidgemisch) farblose Kristalle, in allen Eigenschaften identisch mit dem unten beschriebenen 23a. Bei Einsatz von reinem 21 werden Gesamtausbeuten an 22a und 23a von ca. 80 % erreicht.



(287.9) Ber. C 25.04 H 2.80 Br 55.50

Gef. C 25.03 H 2.84 Br 55.47

MS (70 eV): $m/e = 286 (\text{M}^+)$, 239, 211, 189, 177, 161, 135, 109 (100 %), 85, 81, 73, 57 (bezogen auf ^{79}Br).

IR (KBr): 3500, 3410 (OH), 3030, 3018, 2971, 2890 (CH), 1425, 1393, 1355, 1345, 1313, 1263, 1246, (Epoxid), 1173, 1155, 1125, 1084, 1051, 1026, 1010, 931, 885, 842, 816, 811, 783, 759, 702, 620, 560, 483, 410, 405, 372, 325 cm^{-1} .

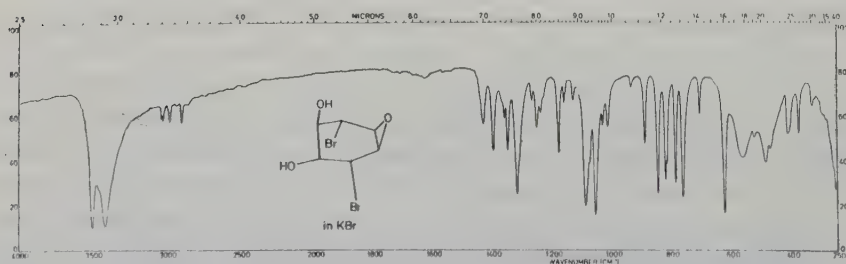


Abb. 75 : IR-Spektrum von 22a

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-Aceton}/\text{D}_2\text{O}$): $\tau = 5.50$ (m, $J_{3,4} = 5.1\text{ Hz}$, 4,5-H), 5.90 (m, 3,6-H), 6.30 (mc, 1,2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-Aceton}$): $\delta = 72.6$ (C-4,5), 56.9 (C-1,2), 48.0 (C-3,6).

DL-1,2:3,4-Dianhydro-6-brom-6-desoxy-epi-inosit (23a) aus 22a

2.88 g (10 mmol) 1,2-Anhydro-3,6-dibrom-3,6-didesoxy-muco-inosit (22a) werden in 10 ml frisch dest. THF gelöst und mit 0.84 g (10 mmol) trockenem Mononatrium-glykollat und 3 g bas. Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe 1) 1 h bei 20°C gerührt. Es wird filtriert, mit THF und anschließend mit Methylenchlorid nachgewaschen, das Lösungsmittel i.Vak. weitgehend abgezogen, vom abgeschiedenen Benzoltrioxid 10 abgesaugt und mit wenig THF nachgewaschen. Das Filtrat wird auf drei PSC-Platten (Kieselgel; CH₂Cl₂/Ether 1:1) verteilt und nach dem Trocknen chromatographiert. Die Fraktion mit dem höchsten R_F-Wert wird eluiert und aus Benzol umkristallisiert oder sublimiert (60°C/0.01 Torr). Man gewinnt 1.09 g (48 %) farblose Kristalle, Schmp. 84°C.

	O 5
	O 4
	O 3
	O 2
Start	O 1

1 = Glykoll

2 = cis-Benzoltrioxid 10

3 = 22a

4 = 1,2:3,4-Dianhydro-6-O-(β-hydroxyethyl)-epi-inosit (23c)

5 = 23a



(207.0) Ber. C 34.81 H 3.41 Br 38.60

Gef. C 34.95 H 3.38 Br 38.67

MS (70 eV): m/e = 206 (2 %, M⁺), 148 (80 %), 135 (100 %), 81 (62 %), 71 (96 %) (bezogen auf ⁷⁹Br).

¹H-NMR (D₆-Aceton/D₂O; 360 MHz): τ = 5.80 (dd, J_{5,6} = 7.9 Hz, 5-H), 6.04 (dd, J_{1,6} = 2.3 Hz, 6-H), 6.43 (dd, J_{3,4} = 4 Hz, 3-H), 6.51 (dd, J_{2,3} = 2.9 Hz, 2-H), 6.55 (dd, J_{1,2} = 3.8 Hz, 1-H), 6.73 (dd, J_{4,5} = 2.5 Hz, 4-H).

IR (KBr): 3440 (OH), 2934 (CH), 1400, 1356, 1323, 1260 (Epoxid), 1155, 1132, 1066, 972, 946, 868, 850, 806, 771, 740, 640, 593, 494, 469, 357, 320 cm⁻¹.

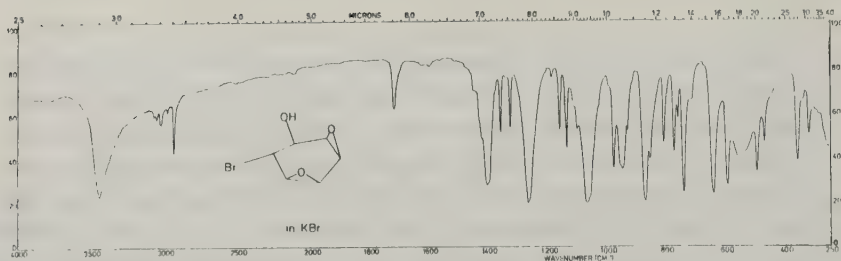


Abb.76 : IR-Spektrum von 23a

cis-Benzoltrioxid 10

In 200 ml frisch absolutiertem THF löst man 28.8 g (0.1 mol) 1,2-Anhydro-3,6-dibrom-3,6-didesoxi-muco-inosit (22a) (oder 41.4 g (0.2 mol) DL-1,2:3,4-Dianhydro-6-brom-6-desoxi-epi-inosit (23a)). Zu der Lösung gibt man unter Rühren und evtl. Kühlen eine Mischung aus 18 g (2.15 mol) gut getrockn. Mononatriumglykollat und 60 g bas. Aluminiumoxid (Aktivität 1) so zu, daß die Innentemp. zwischen 15° und 25°C bleibt. Man rührt solange, bis im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; CH₂Cl₂/Ether 1:1) nur noch 10 nachweisbar ist. Danach läßt man das THF über eine Frittensäule ablaufen, wäscht mit THF nach und entwickelt anschließend mit Methylenchlorid (ca. 1 l), bis kein weiteres 10 im Eluat gefunden wird. Das zur Trockene eingeeengte Eluat wird mit Aktivkohle in Wasser behandelt, evtl. vorhandene Base mit wenig Säure neutralisiert und aus Wasser/Methanol umkristallisiert. Man erhält 11.7 g (93 %) (bzw. aus 23a 24.2 g (96 %)) farblose Prismen, Schmp. 240°C.



(126.1) Ber. C 57.14 H 4.80

Gef. C 57.04 H 5.15

MS (70 eV): $m/e = 126 (M^+)$, 125, 110, 97 ($M^+ - \text{CHO}$), 84, 81, 71, 69, 68 (76 %), metastabile Spitzen bei 49 ($97^+ - \text{CO}$), 37 ($126^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$), 24.5 ($69^+ - \text{CO}$).

IR (KBr): 3058, 3040, 3011 (CH), 1434, 1415, 1400, 1372, 1331, 1273, 1246 (Epoxid), 1155, 1057, 1045, 996, 986, 956, 896, 890, 777, 765, 622, 468, 461 cm^{-1} .

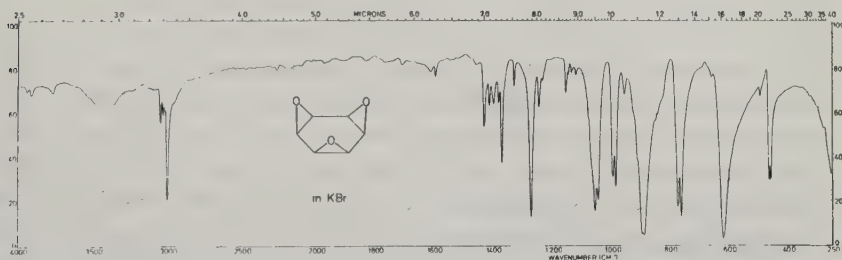


Abb. 77: IR-Spektrum von 10

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): $\tau = 6.62$ (s); (D_2O): $\tau = 6.38$ (s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN): $\delta = 46.2$ ($J_{\text{CH}} = 182 \text{ Hz}$).

PE: eV = 10.43, 12.94, 13.45, 14.05, 14.47, 16.41, 17.0.

Raman (Kristall): 3036, 3021, 3013, 1387, 1282, 1248, 1065, 999, 893, 857, 842, 785, 771, 738, 629, 530, 465, 350, 333 cm^{-1} .

Mononatriumglykollat

62 g (1 mol) dest. Ethylenglykol werden zu einer Lösung von 23 g (1 mol) Natrium in 200 ml absol. Methanol gegeben; die Lösung wird zur Trockne eingeeengt, der Rückstand bei $120^\circ\text{C}/0.01 \text{ Torr}$ getrocknet, zerrieben, dann wiederum i.Vak. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält ein staubfeines, hygroskopisches Pulver.

Anreicherung und Isolierung des (1 α ,2 β ,5 β ,6 α)-Dibromids 28

254 g (1 mol) eines Gemisches aus 21, 27 und 28 sowie ca. 1 g Tetraethylammoniumbromid werden in 2 l trockenem Acetonitril gelöst und bis zur Gleichgewichtseinstellung bei 20°C belassen (DC-Kontrolle, Kieselgel; Benzol); dann wird das Lösungsmittel i.Vak. in der Kälte weitgehend abgezogen, der Rückstand mit viel Wasser versetzt, mit Ether ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet, i.Vak. zur Trockne eingengt, in 2.3 l CCl₄ aufgenommen und bei 22°C unter Rühren der Kristallisation überlassen. Es kristallisieren bis zu 46 g 28. Aus der (jeweils zur Trockne eingengten) Mutterlauge kann durch eine erste Kristallisation aus 815 ml CH₂Cl₂ bei -65°C 104 g 27, durch Kristallisation aus 330 ml CCl₄ weitere 25 g 28 und durch Kristallisation aus 410 ml Methanol bei 22°C noch 32 g 21 gewonnen werden. Der Rückstand der letzten Mutterlauge kann gemäß dem Schema S.192 durch fraktionierte Kristallisation aufgetrennt werden.

Äquilibrierung von 21, 27 und 28 in CCl₄

254 g (1 mol) eines Gemisches aus 21, 27 und 28 wird in 4 l CCl₄ mit 2.5 g Tetrabutylammoniumbromid 2 h unter Rückfluß erhitzt und 2 d bei 20°C belassen. Es wird zweimal mit gleichen Volumina Wasser ausgeschüttelt, die org. Phase i.Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand (Zusammensetzung s.S.21) gemäß dem Schema S.192 durch fraktionierte Kristallisation aufgetrennt.

Tetrakis-(3-chlorpropyl)-ammoniumchlorid (36)

7.5 g (0.1 mol) 3-Aminopropanol-1 werden mit 28.4 g (0.3 mol) 3-Chlorpropanol-1 und 15.9 g (0.15 mol) Natriumcarbonat unter Rühren zunächst auf 85°C erhitzt (evtl. unter Kühlung) und nach Abklingen der ersten stark exothermen Reaktion 24 h auf 100°C

gehalten. Es wird in Wasser gegeben, 3 mal mit Methylenchlorid überschüss. 3-Chlorpropanol-1 extrahiert und anschließend i.Vak. weitestgehend eingengt. Man verdünnt mit Ethanol, saugt vom Natriumchlorid ab, gibt 18.6 g (0.1 mol) 3-Jodpropanol-1 zu und engt i.Vak. wieder so weit wie möglich ein. Man erhitzt den Rückstand 24 h auf 90°C, löst in Wasser, gibt die Lösung über stark basischen Ionenaustauscher (Cl⁻-Form) und engt i.Vak. zur Trockne ein. Auf den Rückstand gibt man 50 ml Chloroform und so lange Thionylchlorid, bis beim Erhitzen unter Rückfluß alles in Lösung gegangen ist. Man saugt von geringen Mengen Natriumchlorid ab, engt i.Vak. zur Trockne ein, gibt Essigester zu bis Kristallisation einsetzt, läßt 24 h bei 0°C stehen, saugt ab und wäscht mit Essigester nach. Man kristallisiert aus Acetonitril (evtl. mit etwas Aktivkohle) um und gewinnt 19.8 g (55 %) farblose Kristalle, Schmp. 183 -184°C.

$C_{12}H_{24}Cl_5N$ (359.6) Ber. C 40.08 H 6.73 Cl 49.30 N 3.90
Gef. C 40.26 H 6.98 Cl 49.26 N 3.82

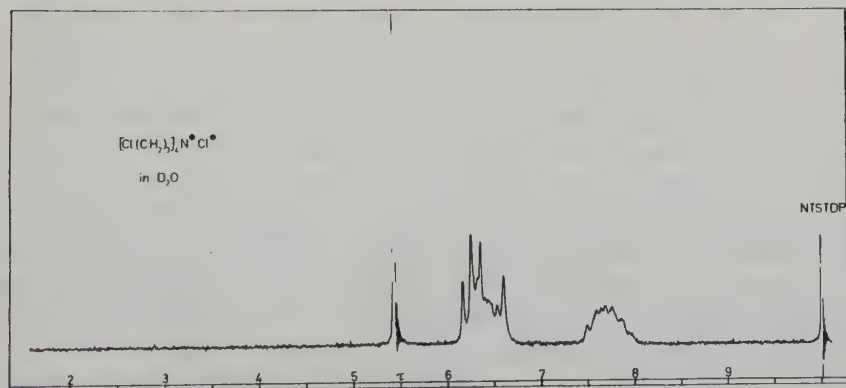


Abb. 78: 60 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 36

¹H-NMR (D₂O): τ = 6.2 - 6.7 (m, 16 H), 7.5 - 8.0 (mc, 8 H).

Isomere 2,5-Dichlor-7-oxabicyclo [4.1.0] hept-3-ene 33 und 34

Man löst 1.11 g (4 mmol) Tetrabutylammoniumchlorid in 21.2 g (0.113 mol) Tris-(chlormethyl)-benzol (Isomerengemisch) und gibt zu dieser Lösung 25.4 g (0.1 mol) eines beliebigen reinen Isomerengemisches von 2,5-Dibrom-7-oxabicyclo [4.1.0] hept-3-enen. Die Mischung wird in einer 500 ml-Destillationsapparatur mit weiter Vigreux-Kolonnen und Rückflußregulierung im Diffusionspumpenvakuum so lange unter Rückfluß erhitzt, bis die Siedetemp. auf ca. 90°C gestiegen ist. Das Destillat wird in Dioxan gelöst, mit etwas Wasser verdünnt und sooft mit Portionen von 100 mg Silbercarbonat unter Rühren versetzt, bis die filtrierte Lösung auf Zusatz von Silbernitrat nur noch innerhalb von ca. 10 min. trüb wird (ca. 8 mal). Man gießt in viel Wasser, extrahiert zweimal mit Benzol, wäscht die organische Phase zweimal mit Wasser, trocknet sie und zieht das Lösungsmittel i.Vak. ab. Der Rückstand wird in CCl₄ aufgenommen und über eine kurze Säule mit Kieselgel gereinigt. Man engt i.Vak. zur Trockne ein, löst den Rückstand in ca. 50 ml Trichlorethylen oder Isopropylchlorid und kühlt auf -70°C. Man versucht nun durch Animpfen mit reinem DL-(1 α ,2 α ,5 β ,6 α)-2,5-Dibrom-7-oxabicyclo [4.1.0] hept-3-en (27) das entsprechende Dichlorid 34 (Schmp. 106 - 107°C) selektiv zu kristallisieren. Man saugt ab, zieht das Lösungsmittel i.Vak. ab, löst den Rückstand in Cyclohexan und impft mit reinem 21 an. Es kristallisiert bei 20°C (1 α ,2 α ,5 α ,6 α)-2,5-Dichlor-7-oxabicyclo [4.1.0] hept-3-en (33), Schmp. 85 - 86°C. Nach derartig fortgesetzter fraktionierter Kristallisation erhält man insgesamt bis zu 13.9 g (83 %) 2,5-Dichlor-7-oxabicyclo [4.1.0] hept-3-ene 33 und 34. Für die Analyse wurden jeweils kleine Proben i.Vak. sublimiert (80°C/0.1 Torr).

(1 α ,2 α ,5 α ,6 α)-2,5-Dichlor-7-oxabicyclo [4.1.0] hept-3-en (33)

C₆H₆Cl₂O

(165.0) Ber. C 43.67 H 3.66 Cl 42.97

Gef. C 43.40 H 3.86 Cl 42.75

IR (KBr): 2974 (CH), 1443, 1395, 1348, 1265 (Epoxid), 1200, 1184, 1075, 1025, 951, 907, 820, 804, 742, 674, 560, 470, 417 cm^{-1} .

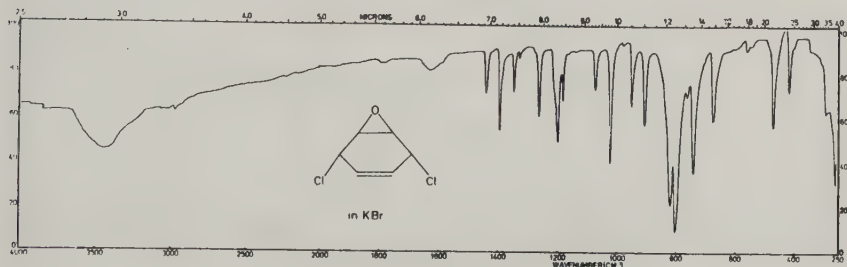


Abb. 79: IR-Spektrum von 33

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 4.19$ (mc, 3,4-H), 5.24 (mc, 2,5-H), 6.41 (mc, 1,6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 124.7$ (C-3,4), 52.7 (C-1,6), 48.3 (C-2,5).

DL-(1 α ,2 α ,5 β ,6 α)-2,5-Dichlor-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (34)

$\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}$ (165.0) Ber. C 43.67 H 3.66 Cl 42.97
Gef. C 43.14 H 3.87 Cl 42.69

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / 360 MHz): $\tau = 4.18$ (mc, $J_{3,4} = 10.5$ Hz, $J_{3,5} = 2$ Hz, 3-H), 4.31 (mc, $J_{4,5} = 2$ Hz, $J_{4,6} = 2$ Hz, 4-H), 5.06 (mc, $J_{5,6} = 2$ Hz, 5-H), 5.24 (mc, $J_{2,3} = 4.5$ Hz, $J_{2,4} < 1$ Hz, $J_{2,5} = 2$ Hz, $J_{2,6} < 1$ Hz, 2-H), 6.29 (mc, $J_{1,2} = 1.5$ Hz, $J_{1,3} = 2$ Hz, $J_{1,5} = 1$ Hz, $J_{1,6} = 5$ Hz, 1-H), 6.35 (mc, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 126.5$ (C-3), 125.4 (C-4), 56.8 (C-6), 53.7 (C-1), 52.5 (C-5), 48.1 (C-2).

IR (KBr): 3044, 2962 (CH), 1429, 1395, 1347, 1257 (Epoxid), 1204, 1185, 1150, 1110, 1076, 1002, 978, 945, 916, 907, 835, 808, 785, 747, 668, 618, 448, 382, 362, 330 cm^{-1} .

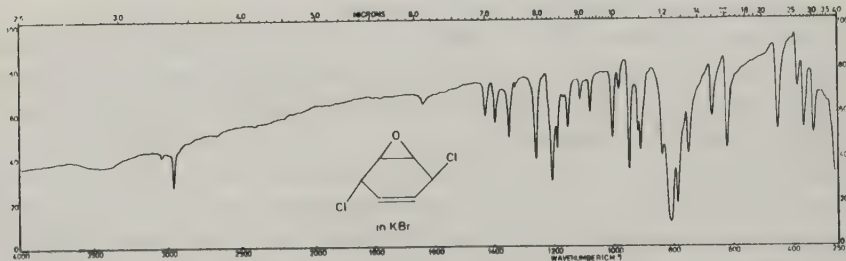
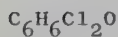


Abb. 80: IR-Spektrum von 34

(1 α ,2 β ,5 β ,6 α)-2,5-Dichlor-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (35)

1.65 g (10 mmol) eines beliebigen reinen Isomerengemisches von 2,5-Dichlor-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-enen wird mit 50 mg Tetraethylammoniumchlorid in möglichst wenig Acetonitril gelöst und bis zur Einstellung des Gleichgewichts (DC-Kontrolle) unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abgezogen, der Rückstand in kaltem CCl_4 gelöst, der Katalysator rasch mit Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet, eingengt und der Kristallisation überlassen. Man gewinnt ca. 0.66 g (40 %) farblose Kristalle, Schmp. 122.5 $^{\circ}\text{C}$. Für die Analyse wurde eine Probe sublimiert (0.1 Torr/80 $^{\circ}\text{C}$).



(165.0) Ber. C 43.67 H 3.66 Cl 42.97

Gef. C 43.47 H 3.88 Cl 43.26

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 4.17 (mc, 3,4-H), 5.02 (mc, 2,5-H), 6.18 (mc, 1,6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 126.7 (C-3,4), 56.6 (C-1,6), 52.0 (C-2,5).

IR (KBr): 3020, 2968, 2950 (CH), 1417, 1397, 1345, 1254 (Epoxid),
1204, 1195, 1110, 978, 935, 907, 806, 784, 740, 647, 532,
467, 342 cm^{-1} .

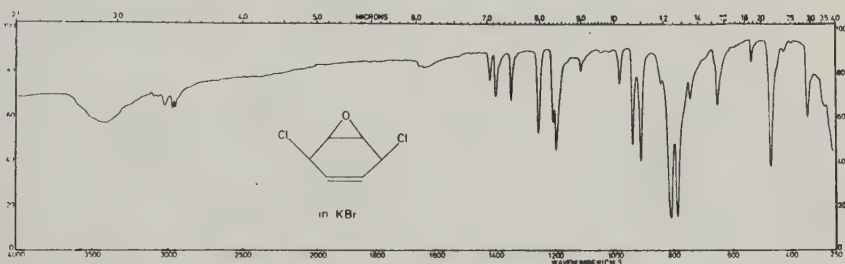


Abb. 81 : IR-Spektrum von 35

Bestimmung der Komplexbildungskonstanten von LiClO_4 mit cis-
Benzoltrioxid 10

Die Dampfdruckerniedrigung einer 0.1 M Lösung von cis-Benzoltrioxid 10 in Methanol und einer annähernd isotonischen (ca. 0.05 molaren) Lösung von Lithiumperchlorat wurden bei 37°C in einem Dampfdruckosmometer bestimmt. Die Dampfdruckerniedrigung einer 1:2-Mischung (v/v) wurde mit diesen Werten verglichen:

<u>10</u>	LiClO_4	"Komplex"
1). 99.55	86.2	89.6
2). 99.5	86.25	89.3
99.525	86.225	89.45 (Mittelwert)

K_1 ergab sich aus der Gleichung:

$$K_1 = \frac{\frac{1}{3} \times 99.525 + \frac{2}{3} \times 86.225 - 89.45}{c \left(89.45 - \frac{2}{3} \times 86.225 \right) \left(89.45 - \frac{1}{3} \times 86.225 - \frac{1}{3} \times 99.525 \right)}$$

$$\log K_1 = - 1.86$$

Alkali-Metallsalz-Komplexe von cis-Benzoltrioxid 10

- a) Komplexe mit LiClO_4 , LiMnO_4^* , LiBr , LiJ , NaJ , $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2^{**}$,
 $\text{Sr}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Sr}(\text{MnO}_4)_2$, $\text{Ba}(\text{BF}_4)_2$, $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ (7:1) und $\text{Ba}(\text{MnO}_4)_2$

Eine warm gesättigte Lösung von cis-Benzoltrioxid 10 in Aceton wird mit der berechneten Menge einer Lösung des betreffenden Salzes in Aceton versetzt und der Kristallisation überlassen. Es wird abgesaugt und mit wenig Aceton nachgewaschen.

Lithiumperchlorat-Komplex 40a

$[(\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3)_2\text{Li}]\text{ClO}_4$ (358.6) Ber. C 40.19 H 3.37
 Gef. C 40.79 H 3.64

IR (KBr): 3050 (CH), 1379, 1269 (C-O), 1093, 1063, 1049, 980, 900, 775, 624, 464 cm^{-1} .

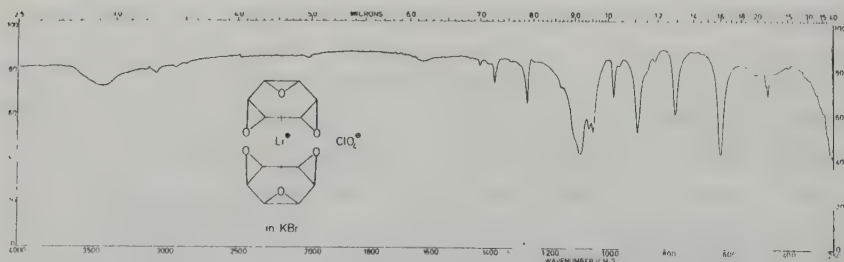


Abb. 82 : IR-Spektrum von 40a

Lithiumpermanganat-Komplex 40b

$[(\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3)_2\text{Li}]\text{MnO}_4$ (378.1) Ber. C 38.12 H 2.67
 Gef. C 38.08 H 3.18

* unter Verwendung von kaltem Aceton als Lösungsmittel.

** unter Verwendung von tert-Butylacetat als Lösungsmittel.

Lithiumbromid-Komplex 40c

$[(C_6H_6O_3)_2Li]Br$ (339.1) Ber. C 42.51 H 3.57
Gef. C 41.82 H 4.08

IR (KBr): 3010 (CH), 1625, 1431, 1373, 1272 (C-O), 1057, 1047, 996, 987, 908, 900, 892, 776, 766, 623 cm^{-1} .

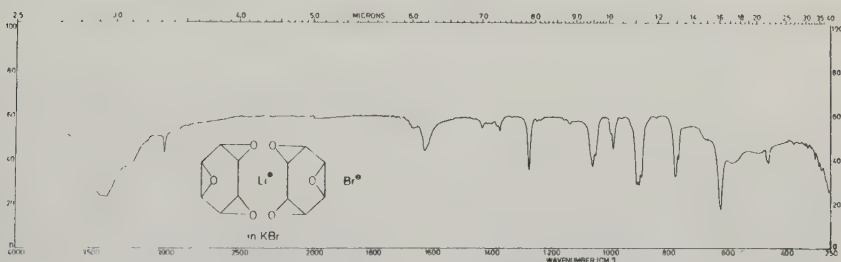


Abb. 83 : IR-Spektrum von 40c

Lithiumjodid-Komplex 40d

$[(C_6H_6O_3)_2Li]J$ (386.1) Ber. C 37.33 H 3.13
Gef. C 37.03 H 3.17

IR (CsJ): 1373, 1271, 1260 (C-O), 1064, 1043, 979, 905, 776, 626, 465 cm^{-1} .

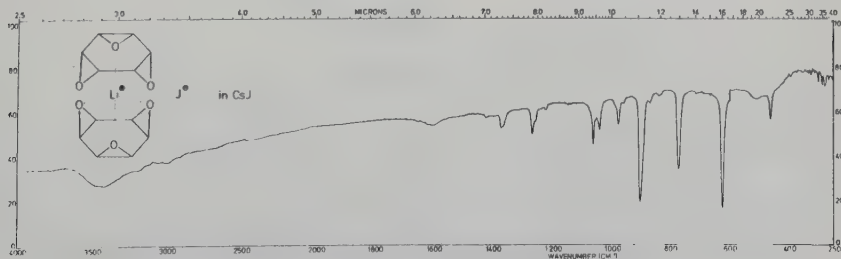


Abb. 84 : IR-Spektrum von 40d

Natriumjodid-Komplex 40e

$[(C_6H_6O_3)_2Na]J$ (402.1) Ber. C 35.84 H 3.01
Gef. C 36.03 H 3.26

IR (CsJ): 1370, 1275 (C-O), 1072, 1040, 989, 905, 776, 624,
464 cm^{-1} .

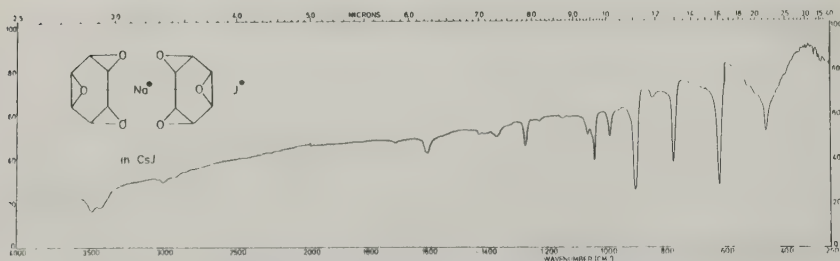


Abb. 85 : IR-Spektrum von 40e

Calciumperchlorat-Komplex 41a

$[(C_6H_6O_3)_3Ca](ClO_4)_2$ (617.3) Ber. C 35.02 H 2.94
Gef. C 35.19 H 3.64

Strontiumperchlorat-Komplex 42a

$[(C_6H_6O_3)_4Sr](ClO_4)_2$ (791.0) Ber. C 36.44 H 3.06
Gef. C 36.27 H 2.94

Strontiumpermanganat-Komplex 42b

$[(C_6H_6O_3)_4Sr](MnO_4)_2$ (829.9) Ber. C 34.73 H 2.91
Gef. C 33.52 H 2.77

Bariumtetrafluoroborat-Komplex 42c

$[(C_6H_6O_3)_4Ba](BF_4)_2$ (815.4) Ber. C 35.35 H 2.57
Gef. C 35.30 H 2.78

Bariumperchlorat-Komplex 43

$[(C_6H_6O_3)_7Ba](ClO_4)_2$ (1219.0) Ber. C 41.38 H 3.47
Gef. C 41.51 H 3.70

Bariumpermanganat-Komplex 42e

$[(C_6H_6O_3)_4Ba](MnO_4)_2$ (879.7) Ber. C 32.77 H 2.75
Gef. C 30.73 H 2.48

b) Komplexe mit KJ, RbJ und CsJ

Die Jodide werden in möglichst wenig warmen absol. Dimethylformamid gelöst und mit der berechneten Menge einer gesättigten Lösung von cis-Benzoltrioxid 10 in Aceton versetzt. Nach 1 h wird abgesaugt und mit wenig absol. Aceton nachgewaschen.

Kaliumjodid-Komplex 40f

$[(C_6H_6O_3)_2K]J$ (418.2) Ber. C 34.46 H 2.89
Gef. C 34.26 H 3.08

IR (KJ): 3002 (CH), 1369, 1272, 1265 (C-O), 1063, 993, 988, 900, 892, 780, 770, 624, 464 cm^{-1} .

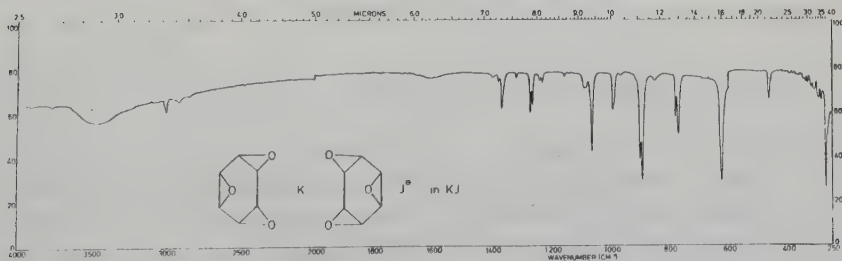


Abb. 86: IR-Spektrum von 40f

Rubidiumjodid-Komplex 40h

$[(C_6H_6O_3)_2Rb]J$ (464.6) Ber. C 31.02 H 2.60
Gef. C 31.12 H 2.66

IR (RbJ) vom Rubidiumjodid-Komplex ist identisch mit dem IR des Kaliumjodid-Komplexes 40f.

Cäsiumjodid-Komplex 44

$[C_6H_6O_3Cs]J$ (385.9) Ber. C 18.67 H 1.57
Gef. C 18.52 H 1.61

IR (CsJ) vom Cäsiumjodid-Komplex ist identisch mit dem IR des Kaliumjodid-Komplexes 40f.

c) Komplex mit Na-pikrat 45

Eine gesättigte Lösung von 126 mg (1 mmol) cis-Benzoltrioxid 10 in 2.5 ml Wasser wird mit einer Lösung von 253 mg (1.0 mmol) Natriumpikrat in möglichst wenig Wasser versetzt und i.Vak. weitgehend eingengt. Es wird abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser nachgewaschen. Man erhält gelbe Kristalle, Schmp. 200°C (Zers.).

$[C_6H_6O_3Na]C_6H_2N_3O_7 \cdot 2 H_2O$ (413.2) Ber. C 34.88 H 2.93 N 10.17
Gef. C 34.70 H 3.54 N 10.39

IR (KBr): 3450 (H_2O), 3100, 3066, 1638, 1560, 1553, 1485, 1432, 1364, 1334, 1310, 1268 (Epoxid), 1164, 1080, 1052, 988, 905, 787, 775, 745, 708, 623, 465 cm^{-1} .

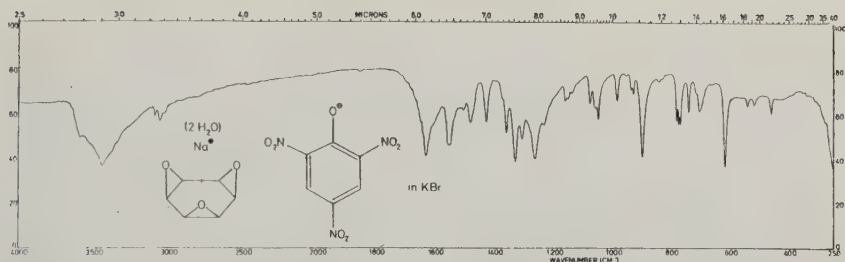
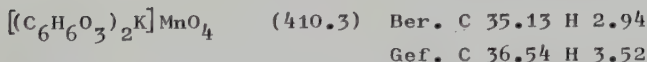


Abb. 87: IR-Spektrum von 45

d) Komplexe mit K-, Rb- und Cs-permanganat

Eine gesättigte Lösung von 126 mg (1 mmol) cis-Benzoltrioxid 10 in Aceton wird mit einer gesättigten Lösung von 79 mg (0.5 mmol) Kaliumpermanganat bzw. 102 mg (0.5 mmol) Rubidiumpermanganat bzw. 126 mg (0.5 mmol) Cäsiumpermanganat in Aceton versetzt und i.Vak. bis fast zur Trockene eingeengt, abgesaugt und mit wenig Aceton nachgewaschen. Man gewinnt violette, seidenglänzende Kristalle, die beim raschen Erhitzen explodieren.

Kaliumpermanganat-Komplex 40g



Unbefriedigende Analysendaten sind wahrscheinlich auf hohe Explosivität und Unbeständigkeit zurückzuführen.

IR (KBr): 3010 (CH), 1374, 1278, 1269 (C-O), 1075, 1064, 998, 994, 897, 773, 627, 465 cm^{-1} .

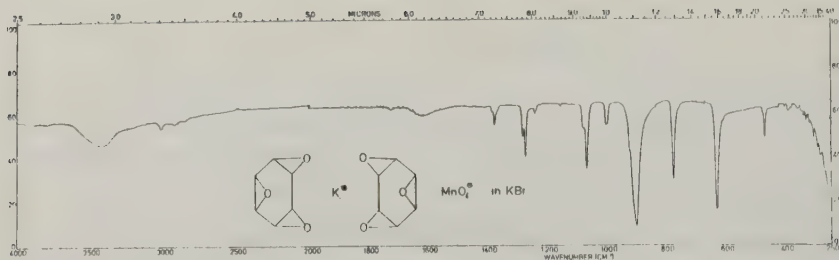


Abb. 88 : IR-Spektrum von 40g

Rubidiumpermanganat-Komplex 40i

$[(C_6H_6O_3)_2Rb]MnO_4$ (456.6) Ber. C 31.56 H 2.65
Gef. C 31.27 H 2.53

Cäsiumpermanganat-Komplex 40k

$[(C_6H_6O_3)_2Cs]MnO_4$ (504.1) Ber. C 28.59 H 2.40
Gef. C 28.46 H 2.89

e) Bariumperchlorat-Komplex (4:1) 42d

Eine warm gesättigte Lösung von cis-Benzoltrioxid 10 in Aceton wird zu der berechneten Menge einer Lösung von Bariumperchlorat in Aceton gegeben und der Kristallisation überlassen ("invers" zur Vorschrift a)). Es wird abgesaugt und mit wenig Aceton nachgewaschen.

$[(C_6H_6O_3)_4Ba](ClO_4)_2$ (840.7) Ber. C 34.29 H 2.88
Gef. C 34.31 H 2.79

1,4,7-Trioxonin (11)

6.3 g (50 mmol) cis-Benzoltrioxid 10 werden in einem waagerechten Quarzrohr im schwachen Stickstoffstrom bei ca. 0.8 - 1.8 Torr Drehschieberpumpenvakuum über eine Füllkörperzone sublimiert, die auf 500 - 550°C erhitzt ist. In einer vor der Pumpe angebrachten Kühlfalle kondensiert 11, das zur Reinigung nochmals über eine kleine Kolonne destilliert wird. Man erhält 6 g (95 %) farbloses Öl, Schmp. ca. -25°C, Sdp. 52°C/14 Torr.



(126.1) Ber. C 57.14 H 4.80

Gef. C 57.22 H 4.95

MS (70 eV): m/e = 126 (100 %, M⁺), 97 (13 %, M⁺ - CHO), 71 (35 %, C₃H₃O₂⁺), 68 (39 %, C₄H₄O⁺), 43, 42 (36 %, C₂H₂O⁺), 41 (51 %), 39 (50 %, C₃H₃⁺), 29 (63 %, CHO⁺), 28, 27, 26.

IR (Film): 3065 (CH), 1663, 1640 (C=C), 1390, 1380, 1336, 1318, 1284, 1243, 1138, 1100, 1078, 985, 942, 848, 761, 743, 702 cm⁻¹.

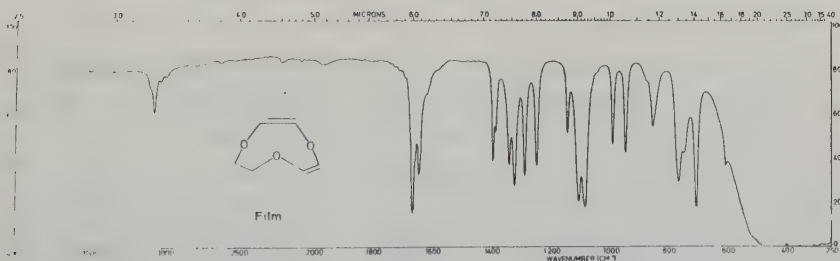


Abb. 89: IR-Spektrum von 11

¹H-NMR (CCl₄): τ = 4.30 (s, J_{1,2} = 3.4 Hz, 6 H); in D₆-Aceton bis -65°C unverändert.

¹³C-NMR (D₆-Aceton): δ = 132.9 (J_{CH} = 190.3 Hz); bis -90°C keine Änderung.

UV: s. Abb.17

PE: eV = 8.70, 9.45, 11.54, 11.98, 12.97, 13.82, 14.44, 14.82,
15.85, 16.78, 17.55.

DL-1,2:3,4-Dianhydro-6-O-(β -hydroxiethyl)-epi-inosit (23c)

23c entsteht als Nebenprodukt bei der Darstellung von cis-Benzoltrioxid 10, vor allem bei Verwendung eines großen Überschusses Mononatriumglykollat und bei langen Reaktionszeiten. 23c ist in Methylenchlorid schwerlöslich und wird deshalb langsamer von der Frittensäule (s.o.) gewaschen als 10. Von diesem kann es getrennt werden, indem man letzteres aus der wäßr. Lösung des Gemisches mit Chloroform mehrmals extrahiert und den Rückstand der i.Vak. eingeeengten wäßr. Phase aus Chloroform umkristallisiert. Die Verbindung fällt in Form farbloser Kristalle, Schmp. $146.5 - 147.5^{\circ}\text{C}$ an.

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5$ (188.2) Ber. C 51.06 H 6.43
Gef. C 51.23 H 6.65

IR (KBr): 3380 (OH), 2992, 2910 (CH), 1468, 1435, 1375, 1352,
1330, 1288, 1264, 1250, 1235, 1125, 1073, 1050, 1019, 927,
906, 887, 844, 822, 768, 710, 663, 582 cm^{-1} .

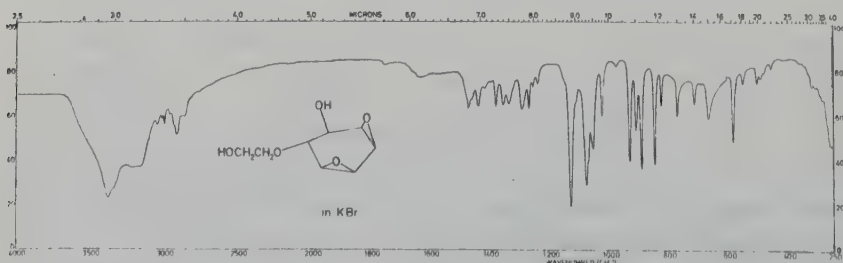


Abb. 90 : IR-Spektrum von 23c

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\tau = 5.83$ (dd, $J_{5,6} = 9.3$ Hz, $J_{1,6} = 1$ Hz, 6-H),
6.17 - 6.83 (m, 9 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): $\delta = 78.7$ (C-6), 72.3 (CH_2O), 70.4 (C-5), 61.4
(CH_2OH), 58.4 (C-4), 54.9 (C-1), 50.5 (C-3), 49.6 (C-2).

DL-chiro-Inosit (56b)

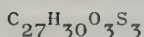
0.5 g (4 mmol) cis-Benzoltrioxid 10 werden in 15 ml Wasser gelöst und mit 0.5 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Die Mischung wird bei 20°C 24 h belassen, anschließend 1 h auf 70°C erhitzt, mit Bariumcarbonat entsäuert und mit Aktivkohle gereinigt. Zu der stark eingeeengten Lösung gibt man Methanol und überläßt der Kristallisation. Man gewinnt 0.65 g (91 %) farblose Kristalle, Schmp. $253 - 254^\circ\text{C}$ (Lit. (243) 253°C), IR in Übereinstimmung mit Literaturwerten (244).

Alkalische Hydrolyse von cis-Benzoltrioxid 10

126 mg (1 mmol) cis-Benzoltrioxid 10 wurden mit 100 mg Bariumhydroxid-octahydrat in 1 ml Wasser 5 h auf 100°C erhitzt und das Barium mit Kohlendioxid bei Siedetemperatur ausgefällt. Die verbleibende wäßr. Lösung wurde papierchromatographisch (122) (Laufmittel Aceton-Wasser 4:1 (v/v) bzw. Phenol-Wasser 4:1 (v/v)) untersucht. Mit Hilfe von authentischem scyllo- und chiro-Inosit als Vergleichssubstanzen und aus der Überlegung heraus, daß nur vier der acht isomeren Inosite entstanden sein konnten, wurde durch zusätzlichen Vergleich mit publizierten R_F -Werten (122) auf ein Gemisch von hauptsächlich muco-, neben myo-, chiro- und scyllo-Inosit geschlossen.

DL-1,2,4-Tris-benzylmercapto-tridesoxi-chiro-inosit (56f)

3.1 g (25 mmol) frisch dest. Benzylmercaptan werden zu einer Lösung von 23 mg (1 mmol) Natrium in 3 ml Methanol gegeben und darin 0.63 g (5 mmol) cis-Benzoltrioxid 10 gelöst. Es wird 10 h im schwachen N_2 -Strom unter Rückfluß erhitzt. Das Methanol wird abgezogen und eine Probe des Rückstandes zur Gewinnung von Impfkristallen durch PSC gereinigt (Kieselgel; Methylenchlorid, R_F = 0.2 - 0.3, vorauslaufende Fraktion: Dibenzyldisulfid). Die Hauptmenge des Rückstandes wird in CCl_4 gelöst, filtriert, mit Cyclohexan versetzt, bis eben noch keine Trübung auftritt, und angeimpft. Nach 24 h wird abgesaugt und nochmals aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 2.4 g (96 %) farblose Kristalle, Schmp. $111^\circ C$.



(498.7) Ber. C 65.03 H 6.06 S 19.29

Gef. C 65.10 H 6.44 S 19.17

IR (KBr): 3300 - 3500 (OH), 3057, 3022, 2900 (CH), 1597, 1492, 1451, 1380, 1262, 1100 (COH), 1067, 1011, 761, 709, 699, 619, 473 cm^{-1} .

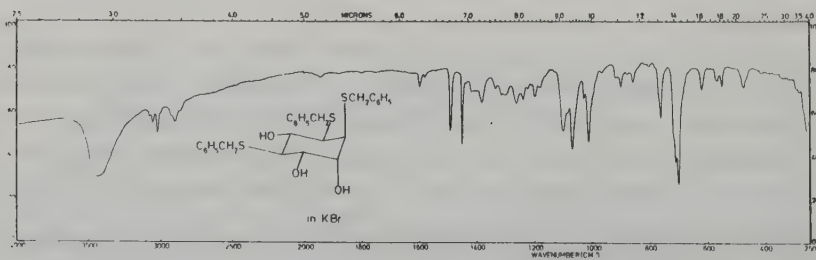


Abb. 91: IR-Spektrum von 56f

^1H -NMR ($CDCl_3$ /270 MHz): τ = 2.78 (mc, Phenyl-H), 6.13 (s, CH_2), 6.15 (dd, $J_{1,6}$ = 4.0 Hz, 6-H), 6.17 (s, CH_2), 6.21 (d, CH_2), 6.29 (dd, $J_{5,6}$ = 3.0 Hz, 5-H), 6.42 (dd, $J_{3,4}$ = 10.0 Hz,

3-H), 6.74 (dd, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, 2-H), 7.00 (dd, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, 1-H), 7.02 (OH), 7.26 (dd, $J_{4,5} = 11.0$ Hz, 4-H), 7.29 (OH), 7.60 (OH).

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 139.2, 138.8, 138.0$ (quart. C), 129.5, 129.5, 129.4 (meta-C), 129.2, 129.0, 129.0 (ortho-C), 127.8, 127.8, 127.5 (para-C), 73.1 (C-3), 71.9 (C-6), 68.1 (C-5), 54.2 (C-4), 50.8 (C-2), 50.0 (C-1), 38.7 (CH_2), 38.1 (CH_2), 35.0 (CH_2).

DL-1,2,4-Triazido-1,2,4-tridesoxi-chiro-inosit (56i)

2.52 g (20 mmol) 10 (oder 5.76 g (20 mmol) 22a) werden mit 6.7 g (33 mmol) (bzw. 2.6 g (13 mmol)) $\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ in 30 ml Methanol gelöst und mit 5.85 g (90 mmol) Natriumazid unter Rühren 2 d unter Rückfluß erhitzt. Es wird vom ausgefallenen Magnesiumhydroxid abgesaugt, mit 50 proz. wäßr. Methanol nachgewaschen und das Methanol i.Vak. weitgehend abgezogen. Die verbleibende wäßr. Lösung wird zweimal mit Essigester extrahiert und die organische Phase mit Magnesiumsulfat sorgfältig getrocknet. (Aus Sicherheitsgründen wird zur Tosylierung direkt diese Lösung eingesetzt (s.S.248)). Zur Charakterisierung von 56i wurde ein kleiner Teil der Lösung i.Vak. weitgehend eingeeengt und bis zur eben beginnenden Trübung mit Benzol versetzt; nach einiger Zeit setzte die Kristallisation ein. Nach 24 h wurde abgesaugt und mit wenig Benzol/Essigester nachgewaschen. Man isolierte farblose Kristalle (98 % der zu erwartenden Menge), Schmp. 142°C (Zers.), Schlagempfindlichkeit konnte nicht nachgewiesen werden.

$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ (255.2) Ber. C 28.24 H 3.55 N 49.40
Gef. C 28.01 H 3.52 N 49.58

IR (KBr): 3548, 3480, 3394 (OH), 2110 (N_3), 1386, 1373, 1349, 1331, 1283, 1255, 1103, 1085, 1032, 1015, 933, 901, 857, 752, 695, 647, 616, 590, 550, 494, 417 cm^{-1} .

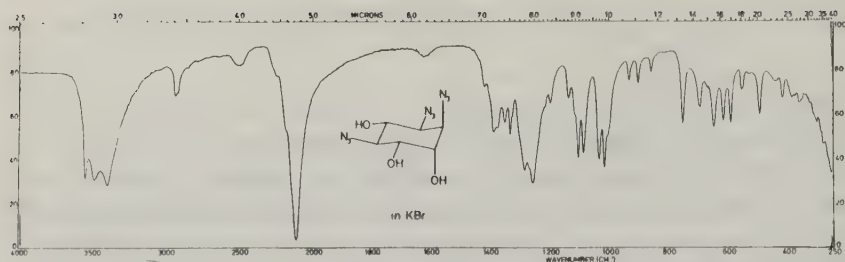


Abb. 92 : IR-Spektrum von 56i

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\tau = 5.87$ (mc, 2 H), 6.13 (t, 1 H), 6.35 (mc, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-Aceton}$): $\delta = 72.6, 71.4, 70.5$ (C-3,5,6), 68.8, 64.4, 63.9 (C-1,2,4).

UV (H_2O): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 281 (1.91), 210 nm (3.28).

2,3-Anhydro-5,6-diazido-5,6-dideoxy- α -D-xylofuranose (71i)

0.5 g (4 mmol) cis-Benzotrioxid 10 und 0.5 g (5 mmol) Magnesiumchlorid-hexahydrat werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 0.57 g (8.8 mmol) Natriumazid 6 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird von ausgefallenem Magnesiumhydroxid abgesaugt, mit 50 proz. wäßr. Methanol nachgewaschen und i.Vak. weitgehend das Methanol abgezogen. Die verbleibende wäßr. Lösung wird zweimal mit Essigester ausgeschüttelt, die organische Phase gut mit Magnesiumsulfat getrocknet, i.Vak. vorsichtig weitgehend eingeeengt und der Rückstand durch PSC (Kieselgel; Chloroform/Aceton 9:1) getrennt. Die Fraktion mit dem kleinsten R_F -Wert wird aufgearbeitet und aus Chloroform umkristallisiert. Man gewinnt 0.5 g (60 %) bei 20°C wenig beständige Kristalle, Schmp. 96 - 97°C.



(212.2) Ber. C 33.96 H 3.80 N 39.61
Gef. C 33.65 H 3.85 N 40.21

IR (KBr): 3100 - 3600 (OH), 2920 (CH), 2110 (N_3), 1344, 1268, 1250 (Epoxid), 1056, 912, 894, 845, 837, 750, 692, 663, 602, 555, 494, 420 cm^{-1} .

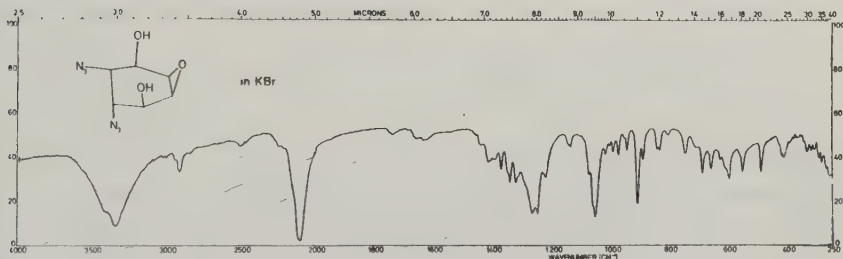


Abb. 93: IR-Spektrum von 71i

^1H -NMR (D_2O): $\tau = 5.75$ (mc, $J_{1,2} \approx 2$ Hz, $J_{4,5} \approx 5$ Hz, 1,4-H), 6.14 (d, 5,6-H), 6.41 (mc, 2,3-H).

^{13}C -NMR (D_6 -Aceton): $\delta = 68.5$ (C-1,4), 64.3 (C-5,6), 56.7 (C-2,3).

UV (H_2O): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 282 (1.73), 225 nm (2.95).

DL-1,2,4-Tris-methylamino-1,2,4-tridesoxi-chiro-inosit-trihydrochlorid (56k)

2.52 g (20 mmol) cis-Benzoltrioxid 10 werden mit 50 ml wasserfreiem Methylamin in einen vorgekühlten Autoklaven gegeben und zunächst 2 h bei 20°C gerührt, danach 1 h auf 50°C und zuletzt 1 h auf 120°C erhitzt. Nach Abblasen des Methylamins wird der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Aktivkohle gereinigt und i.Vak. das Wasser wieder abgezogen. Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und, mit viel Chlorwasserstoff-gesättigtem Methanol versetzt, der Kristallisation überlassen. Das Rohprodukt wird bis zur Konstanz des Schmelzpunktes aus Methanol/Chlorwas-

serstoff umkristallisiert. Man erhält 4.0 g (61 %) farblose Kristalle, Schmp. 215 - 220°C.

$[C_9H_{24}N_3O_3]Cl_3$ (328.7) Ber. C 32.89 H 7.36 Cl 32.35 N 12.78
Gef. C 33.02 H 6.91 Cl 32.20 N 13.12

IR (NaCl): 2800 - 3000 (NH, OH, CH), 1455, 1375, 720 cm^{-1} .

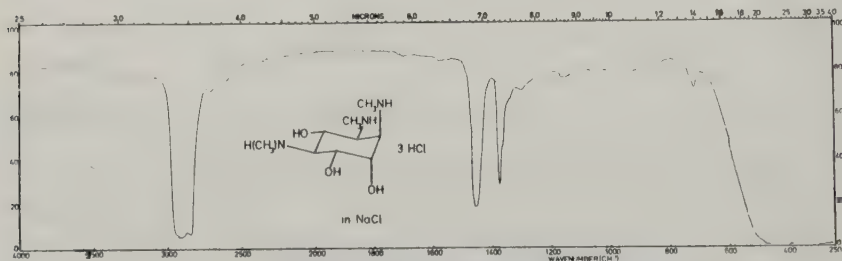


Abb. 94: IR-Spektrum von 56k

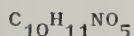
^1H -NMR ($D_2O/100$ MHz): $\tau = 5.36$ (dd, $J_{1,6} = 3.5$ Hz, 6-H), 5.59 (dd, $J_{3,4} = 11.0$ Hz, 3-H), 5.74 (dd, $J_{5,6} = 3.5$ Hz, 5-H), 5.85 (dd, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, 1-H), 6.04 (dd, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, 2-H), 6.31 (dd, $J_{4,5} = 10.5$ Hz, 4-H), 6.97 (s, CH_3), 7.00 (s, CH_3), 7.09 (s, CH_3).

^{13}C -NMR (D_2O): $\delta = 66.3, 64.6, 64.0$ (C-3,5,6), 61.8, 59.8, 57.6 (C-1,2,4), 34.4 (CH_3), 34.1 (CH_3), 30.6 (CH_3).

(1 α ,2 α ,3 β ,5 β ,6 α ,7 α ,8 α)-8-Cyan-2,6-dihydroxi-4-oxatricyclo-
[5.1.0.0^{3,5}]octan-8-carbonsäuremethylester (83)

Eine Lösung von 23 mg (1 mmol) Natrium in 6 ml absol. Methanol wird mit 0.5 g (5 mmol) Cyanessigsäuremethylester und 0.38 g (3 mmol) cis-Benzoltrioxid 10 versetzt und 3 d bei 20°C belassen. Anschließend wird mit Eisessig neutralisiert, das Lösungs-

mittel i.Vak. abgezogen und der Rückstand durch PSC gereinigt (Kieselgel; Ether, $R_F = 0.5 - 0.6$). Nach Umkristallisieren aus 1,2-Dimethoxyethan erhält man 0.44 g (65 %) farblose Kristalle, Schmp. 152 - 154°C.



(225.2) Ber. C 53.33 H 4.92 N 6.22

Gef. C 53.52 H 5.11 N 6.01

IR (KBr): 3200 - 3500 (OH), 3060, 3010, 2954 (CH), 2240 (CN), 1750 (C=O), 1437, 1399, 1370 (CH_3), 1296, 1258, 1246 (Epoxid), 1156, 1120, 1030, 984, 953, 915, 875, 784, 760, 747, 703, 603, 585, 423, 365 cm^{-1} .

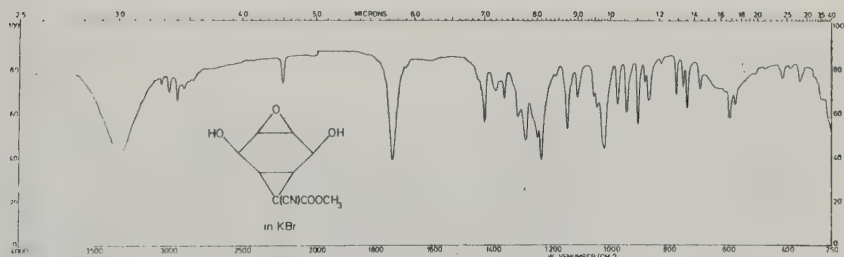


Abb. 95 : IR-Spektrum von 83

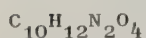
^1H -NMR (D_2O): $\tau = 5.70$ (mc, 2,6-H), 6.17 (s, OCH_3), 6.45 (mc, 3,5-H), 7.79 (mc, 1,7-H).

^{13}C -NMR (D_6 -Aceton): $\delta = 168.2$ (C=O), 115.0 (CN), 63.6 (C-2,6), 55.7 (C-3,5), 54.0 (OCH_3), 32.9 (C-1,7), 22.2 (C-8).

(1 α ,2 α ,3 β ,5 β ,6 α ,7 α ,8 α)-8-Cyan-2,6-dihydroxi-4-oxatricyclo-
[5.1.0.0^{3,5}] octan-8-carbiminsäuremethylester (85)

0.63 g (5 mmol) cis-Benzoltrioxid 10 werden in einer Lösung von

0.46 g (7 mmol) Malonitril und 92 mg (4 mmol) Natrium in 10 ml absol. Methanol aufgenommen. Nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung feiner Kristalle; nach 24 h wird abgesaugt und mit Methanol nachgewaschen. Es wird aus absol. Methanol unter Zusatz von einem Tropfen Eisessig umkristallisiert. Man gewinnt 0.78 g (70 %) farblose Kristalle, Schmp. ca. 220°C (Zers.).



(224.2) Ber. C 53.57 H 5.39 N 12.50

Gef. C 53.32 H 5.31 N 12.85

IR (KBr): 3310 (OH), 3052 (CH), 2230 (CN), 1630 (C=NH), 1437, 1368 (CH₃), 1276, 1240, 1187, 1126, 1108, 1077, 1062, 1035, 994, 926, 895, 852, 821, 797, 742, 597, 586, 460 cm⁻¹.

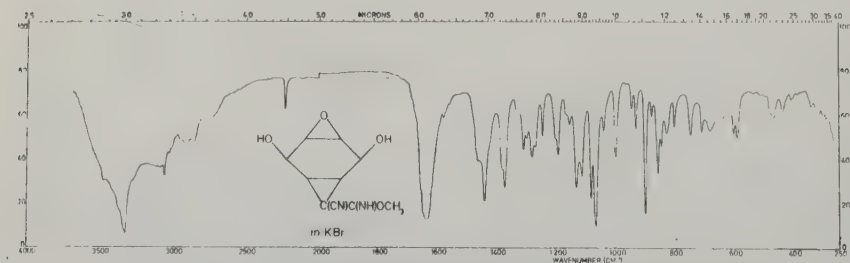


Abb. 96 : IR-Spektrum von 85

¹H-NMR (D₆-DMSO): τ = 2 (br.s, NH), 4.2 (d, J = 5.5 Hz, OH), 6.10 (d, 2,6-H), 6.32 (s, OCH₃), 6.75 (mc, 3,5-H), 8.14 (mc, 1,7-H).

MS (70 eV): m/e = 179, 151 (19 %), 135 (100 %, 2-Methoxy-3-cyan-pyridinium ?), 121, 108, 73, 58 (20 %, CH₃OCNH⁺).

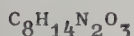
(1α,2α,3β,5β,6α,7α,8α)-8-Cyan-2,6-dihydroxi-4-oxatricyclo-
[5.1.0.0^{3,5}]octan-8-carbonsäuremethylester (83) aus 85

0.44 g (2 mmol) 85 werden mit 150 mg (2.5 mmol) Eisessig in 50

ml Wasser bei ca. 70°C bis zur vollständigen Lösung erwärmt. Es wird i.Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand mit ca. 0.5 ml siedendem Chloroform extrahiert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus 1,2-Dimethoxyethan umkristallisiert. Man erhält 0.4 g (90 %) farblose Kristalle, identisch (Mischschmelzpunkt) mit dem aus Cyanessigester und cis-Benzoltrioxid 10 erhaltenen Produkt.

DL-1,2-Anhydro-4,6-didesoxi-4,6-(N,N'-dimethylhydrazo)-myo-inosit (86)

1.26 g (10 mmol) cis-Benzoltrioxid 10 werden zu einer Lösung von 3.3 g (25 mmol) N,N'-Dimethylhydrazonium-dichlorid in 22 ml 2 M NaOH gegeben, bis zur vollständigen Auflösung unter Kühlung gerührt und noch 24 h bei 20°C belassen. Man reinigt mit Aktivkohle und engt i.Vak. zur Trockne ein. Den Rückstand extrahiert man mit Chloroform, zieht das Lösungsmittel i.Vak. ab und kristallisiert den Rückstand aus 1,2-Dimethoxyethan um. Man gewinnt nach Sublimation i.Vak. (100°C/ 0.001 Torr) 0.65 g (35 %) farblose Kristalle, Schmp. 124 - 128°C.



(186.2) Ber. C 51.60 H 7.58 N 15.04
Gef. C 51.47 H 7.34 N 14.80

¹H-NMR (270 MHz / CDCl₃): τ = 5.48 (br.s., 1 H), 5.5 - 5.8 (br.s., 2 OH), 5.76 (m, 1 H), 6.27 (t, 1 H), 6.35 - 6.53 (m, 2 H), 6.95 (m, 1 H), 7.44 (s, CH₃), 7.47 (s, CH₃).

MS (70 eV): m/e = 186 (28 %, M⁺), 97 (100 %), 73 (34 %), 42 (74 %).

IR (KBr): 3500, 3220 (OH), 2950, 2860, 2791 (CH), 1630, 1442, 1413, 1355, 1322, 1297, 1250 (Epoxid), 1150, 1133, 1093, 1070, 1047, 996, 972, 924, 883, 860, 813, 767, 698, 530, 503, 377 cm⁻¹.

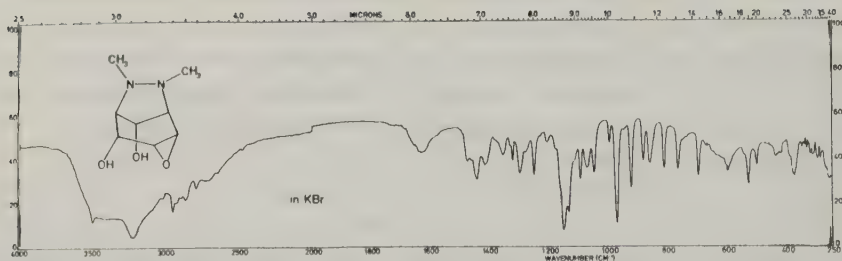


Abb. 97 : IR-Spektrum von 86

DL-1,2-Anhydro-4,6-didesoxy-4,6-hydrazo-myo-inositol (87)

2,52 g (20 mmol) cis-Benzoltrioxid 10 werden bei 50°C 35 min. mit 60 ml 1 M N₂H₄-Lösung umgesetzt. Man kühlt rasch auf 0°C ab und extrahiert 7 mal mit je 60 ml eiskaltem Chloroform, um unumgesetztes Trioxid zu entfernen und engt anschließend die Lösung i.Vak. unterhalb 30°C zur Trockne ein (zum Schluß im Diffusionspumpenvakuum). Der (evtl. kristalline Rückstand wird in wenig Methanol gelöst (aufgeschlämmt) und bei tiefer Temperatur (ca. -20°C) der Kristallisation überlassen. Es wird abgesaugt, mit wenig eiskaltem Methanol nachgewaschen und sofort i.Vak. getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Methanol isoliert man 0,75 g (79 % bezogen auf umgesetztes Trioxid 10) farblose Kristalle, Schmp. ca. 235°C (Zers.). Die Mutterlauge enthält noch 17 % Produkt von ausreichender Reinheit für die Umsetzung mit Phthalsäureanhydrid.



(158.2) Ber. C 45.56 H 6.37 N 17.71

Gef. C 45.48 H 6.11 N 18.24

IR (KBr): 3480, 3440, 3370, 3252, 3192 (OH, NH), 2993, 2922 (CH), 1438, 1425, 1345, 1304, 1272, 1257 (Epoxid), 1203, 1169, 1137, 1100, 1045 (C-OH), 1016, 974, 956, 930, 875, 855, 810, 771, 723, 687, 325 cm⁻¹.

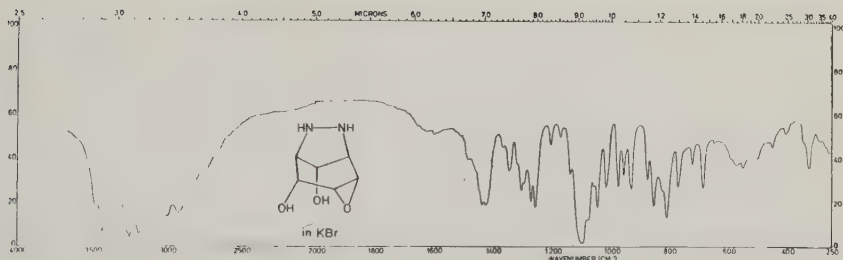


Abb. 98 : IR-Spektrum von 87

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\tau = 5.6 - 5.95$ (m, 2 H), $6.15 - 6.45$ (m, 3 H),
 $6.67 - 6.85$ (m, 1 H).

DL-3,5-Di-O-acetyl-4,6-(N,N'-diacetylhydrazo)-1,2-anhydro-4,6-
didesoxi-myo-inosit (88)

0.79 g (5 mmol) DL-1,2-Anhydro-4,6-didesoxi-4,6-hydrazo-myo-ino-
 sit (87) werden in 5 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid gelöst 4 d
 bei 20°C belassen, i.Vak. von überschüss. Reagenz befreit und
 der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 1.6 g
 (98 %) farblose Kristalle, Schmp. $179.5 - 181.5^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$ (326.3) Ber. C 51.53 H 5.56 N 8.59
 Gef. C 51.79 H 5.50 N 8.72

IR (KBr): 3020 (CH), 1737, 1727, 1715 (C=O), 1655, 1400, 1369,
 1250 (Epoxid), 1204, 1159, 1142, 1116, 1107, 1047, 1020,
 968, 920, 914, 885, 870, 824, 711, 684, 660, 632, 608, 593,
 554, 520, 435, 396, 355, 305 cm^{-1} .

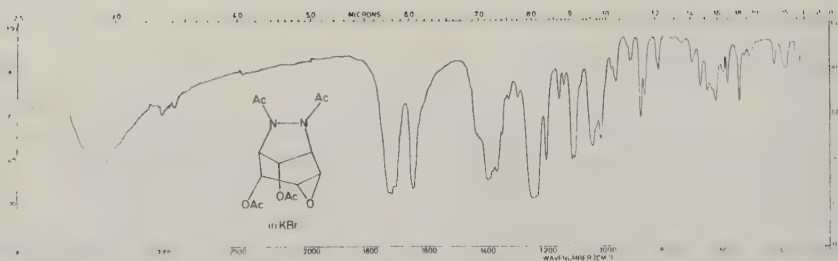


Abb. 99 : IR-Spektrum von 88

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\tau = 4.55 - 4.90$ (m, 2 H), $5.3 - 5.6$ (m, 2 H), $6.3 - 6.7$ (m, 2 H), 7.77 (br. s, 3 H), 7.94 (s, 6 H), 8.05 (br. s, 3 H).

DL-1,2-Anhydro-4,6-azo-4,6-didesoxi-myo-inosit (89)

1.58 g (10 mmol) DL-1,2-Anhydro-4,6-didesoxi-4,6-hydrazo-myo-inosit (87) werden in 20 ml Wasser gelöst und mit 3 g aktivem Quecksilberoxid 15 min bei 20°C gerührt. Es wird filtriert, i. Vak. zur Trockne eingeengt und der kristalline Rückstand i. Vak. sublimiert ($100^\circ\text{C}/0.001$ Torr). Man erhält 1.5 g (96 %) farblose Kristalle, Schmp. ca. 235°C (Zers.).



(156.2) Ber. C 46.15 H 5.16 N 17.94

Gef. C 46.01 H 5.41 N 17.93

IR (KBr): 3400 (OH), 3039 , 2978 , 2915 (CH), 1435 , 1352 , 1313 , 1284 , 1237 , 1220 , 1203 , 1105 (C-OH), 1077 , 958 , 926 , 880 , 851 , 805 , 743 , 703 , 464 , 400 , 305 cm^{-1} .

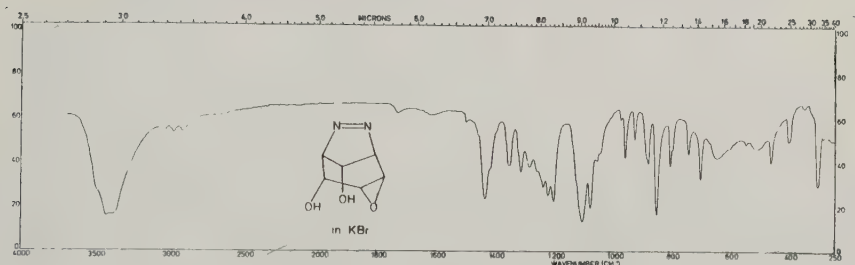


Abb. 100 : IR-Spektrum von 89

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\tau = 4.70 - 5.10$ (m, 2 H), $5.62 - 6.18$ (m, 3 H),
 $6.45 - 6.67$ (m, 1 H).

UV (H_2O): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 350 nm (1.99).

DL-3,5-Di-O-acetyl-1,2-anhydro-4,6-azo-4,6-dideoxy-myoinositol (90)

0.78 g (5 mmol) DL-1,2-Anhydro-4,6-azo-4,6-dideoxy-myoinositol (89) werden in 3 ml Pyridin und 3 ml Acetanhydrid gelöst, 1 d bei 20°C belassen und überschüss. Reagenz i.Vak. abgezogen. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 1.20 g (100 %) farblose Kristalle, Schmp. $113 - 115^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$

(240.2) Ber. C 50.00 H 5.04 N 11.66

Gef. C 49.88 H 5.25 N 11.51

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 4.57$ (t, 1 H), $4.67 - 4.96$ (m, 2 H), 5.44
 (t, 1 H), 6.40 (t, 1 H), 6.78 (t, 1 H), 7.85 (s, 3 H), 7.90
 (s, 3 H).

UV (H_2O): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 346 nm (1.96).

IR (KBr): 3052, 3018, 2952 (CH), 1730 (C=O), 1425, 1390, 1371, 1360, 1342, 1312, 1215 - 1250 (Epoxid), 1105, 1040, 1000, 986, 974, 945, 930, 900, 887, 875, 858, 818, 802, 770, 714, 677, 660, 619, 600, 592, 562, 546, 475, 420, 400, 338, 314 cm^{-1} .

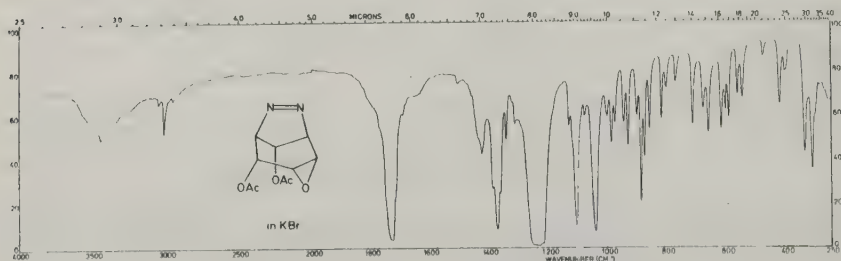


Abb. 101: IR-Spektrum von 90

1,3,5-Triamino-1,3,5-tridesoxi-scylo-inositol (57o)

1.26 g (10 mmol) cis-Benzoltrioxid 10 werden in 10 ml wasserfreiem Hydrazin im schwachen Stickstoffstrom 1 h auf 60°C (Vorsicht! Reaktion stark exotherm) und anschließend 1 h unter Rückfluß erhitzt, überschüss. Hydrazin wird im reduzierten Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand (1,3,5-Tridesoxi-5-hydrazino-1,3-hydrazo-scylo-inositol (92)) wird in 10 ml Wasser gelöst, mit Raney-Ni versetzt und nach beendeter Stickstoffentwicklung bei 20°C/ 10 bar 24 h hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, engt i.Vak. ein und beläßt mit Methanol versetzt 24 h bei 0°C. Man isoliert 1.50 g (85 %) farblose Kristalle, Schmp. 310 - 315°C (Zers.); zur Charakterisierung wurde 57o in das bekannte Hexaacetat, Schmp. ca. 335°C (Zers.) (Lit. (99): 310 - 315°C) überführt, das in seinen ^1H -NMR-Daten mit den publizierten Werten übereinstimmt. Zusätzlich wurde die Struktur durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der freien Base, sowie des Tri-N-acetats abgesichert.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\tau = 5.96$ (t, $J = 10$ Hz, 1,3,5-H), 6.36 (t, 2,4,6-H).
 $(\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H})$: $\tau = 5.25$ (t, $J = 10$ Hz, 1,3,5-H), 6.04 (t, 2,4,6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): $\delta = 74.9$ ($J_{\text{CH}} = 137$ Hz, C-1,3,5), 58.4 ($J_{\text{CH}} = 143$ Hz, C-2,4,6).

1,3,5-Tris-acetylamino-1,3,5-tridesoxi-scyлло-inosit

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\tau = 6.15$ (t, $J = 10$ Hz, 1,3,5-H), 6.55 (t, 2,4,6-H), 7.96 (s, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): $\delta = 175.7$ (C=O), 70.7 (C-1,3,5), 58.1 (C-2,4,6), 23.0 (CH_3).

DL-[1S-(1 α ,2 α ,3 α ,4 α ,5 α ,8R*)]-6,7-Diaza-tricyclo-[3.2.1.0^{2,7}]-
 octan-3,4,8-triol (95)

0.63 g (5 mmol) cis-Benzoltrioxid 10 werden in 5 proz. wäbr. Hydrazinhydratlösung 3 h unter Rückfluß erhitzt, die Lösung mit Aktivkohle gereinigt, das Lösungsmittel i.Vak. weitestgehend abgedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit Methanol versetzt. Aus Wasser/Methanol umkristallisiert erhält man 1.25 g (79 %) etwas bräunliche Kristalle, Schmp. ca. 226°C (Zers.).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (158.2) Ber. C 45.56 H 6.37 N 17.71
 Gef. C 45.29 H 6.41 N 17.94

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\tau = 5.17$ (mc, 8-H), 5.49 (mc, $J_{3,4} = 8.6$ Hz, 3-H), 6.10 (mc, $J_{4,5} = 3.8$ Hz, $J_{4,8} = 1.3$ Hz, 4-H), 6.80 (dd, $J_{5,8} = 5.6$ Hz, 5-H), 7.35 (mc, $J_{1,2} = 5.7$ Hz, $J_{1,3} = 1.2$ Hz, $J_{1,8} = 4.5$ Hz, 1-H), 7.60 (mc, $J_{2,3} = 4.2$ Hz, $J_{2,8} = 1.3$ Hz, 2-H).

^{13}C -NMR (D_2O): $\delta = 73.6$ (C-8), 67.9 (C-5), 61.7 (C-3), 52.6 (C-4), 38.8 (C-1), 38.0 (C-2).

IR (KBr): 3350, 3240 (OH), 2945, 2890 (CH), 1716, 1474, 1395, 1348, 1342, 1305, 1298, 1263, 1222, 1197, 1140, 1092, 1075, 1040, 964, 872, 808, 772, 750, 720, 600, 560 cm^{-1} .

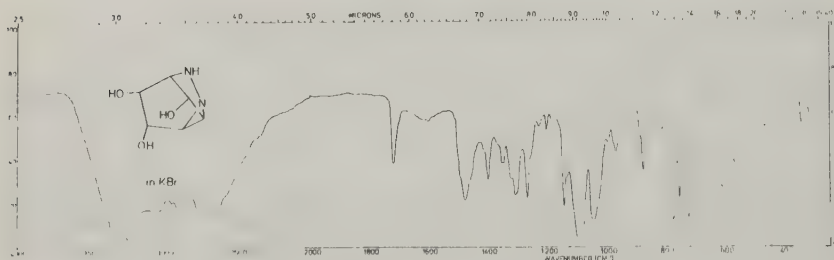


Abb. 102: IR-Spektrum von 95

DL-[1S-(1 α ,2 α ,3 α ,4 α ,5 α ,8R*)]-3,4,8-Tri-O-acetyl-6-acetyl-6,7-diaza-tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octan-3,4,8-triol (96)

0.79 g (5 mmol) 6,7-Diaza-tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octan-3,4,8-triol 95 werden in 3 ml Pyridin und 3 ml Acetanhydrid gelöst, 24 h bei 20°C belassen und überschüss. Reagenz i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird aus Ether oder Wasser umkristallisiert. Man isoliert 1.20 g (74 %) farblose Kristalle, Schmp. 57 - 67°C.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$	(326.3)	Ber. C 51.53 H 5.56 N 8.59
		Gef. C 50.66 H 6.05 N 8.79

MS (70 eV): $m/e = 306$ (24 %, M^+), 292 (100 %), 263 (14 %), 233 (20 %), 231 (30 %), 173 (23 %).

IR (KBr): 1740 (C=O), 1659, 1412, 1368, 1253, 1226, 1094, 1048, 1034, 788 cm^{-1} .

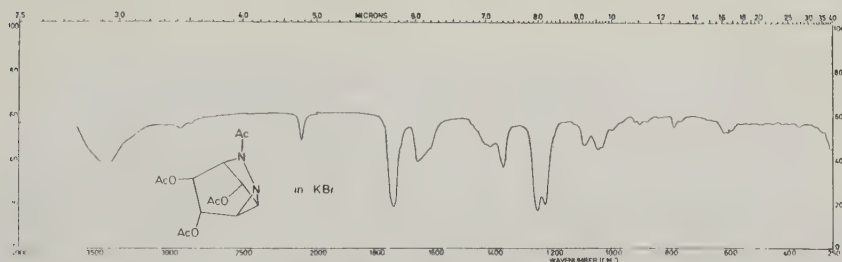


Abb. 103 : IR-Spektrum von 96

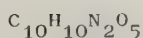
¹H-NMR (D₄-Methanol): $\tau = 4.20 - 4.53$ (m, 1 H), 4.78 (t, 1 H), 4.94 - 5.40 (m, 2 H), 6.86 (t, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 7.76 (s, CH₃), 7.83 (s, CH₃), 7.89 (s, CH₃), 7.99 (s, CH₃).

Pyridazindion 100 *

1.58 g (10 mmol) DL-1,2-Anhydro-4,6-didesoxi-4,6-hydrazo-myo-inositol (87) werden mit 1.08 g (11 mmol) Maleinsäureanhydrid in 10 ml eiskaltem absol. Methanol bis zur vollständigen Umsetzung zu einem kanariengelben, kristallinen Körper verrührt. Nach Abziehen des Methanols i.Vak. wird der Rückstand in 10 ml Wasser bis zur vollständigen Lösung und Entfärbung erwärmt, gegebenenfalls unter Zusatz von einem Tropfen Schwefelsäure. Anschließend wird nach Zugabe von 20 ml Methanol bei 0°C der Kristallisation überlassen.

* Nach C.A. ist 100 [1aS-(1a α ,2 β ,9 β ,10 β ,10a α ,11R*)]-1a,9,10,10a-Tetrahydro-10,11-dihydroxi-2,9-methano-2H-oxireno[d]-pyridazino[1,2- α][1,2]diazepin-4,7-dion; der Einfachheit halber wurde hier und bei 101, 103, 104, 105, 106, und 107 die Nummerierung von 87 beibehalten. Auf eine exakte Benennung dieser Verbindungen wurde schon allein deshalb verzichtet, weil auch C.A. zumindest für 101, 103, 104, 105 und 107 keine Benennung mit stereochemischen Details angeben kann.

Man isoliert 2.35 g (99 %) schwach gelbliche Kristalle, Schmp. ca. 246°C (Zers.).



(238.2)

Ber. C 50.42 H 4.23 N 11.76

Gef. C 50.15 H 4.32 N 11.86

IR (KBr): 3469, 3362 (OH), 3083, 3069, 3022, 3000, 2972, 2918 (CH), 1550 - 1680 (C=O, C=C), 1455, 1420, 1380, 1330, 1305, 1277, 1245, 1200, 1193, 1163, 1148, 1111, 1078, 1020, 990, 925, 872, 850, 815, 797, 746, 692, 640, 596, 532, 508, 493, 468, 428, 405, 338, 319 cm^{-1} .

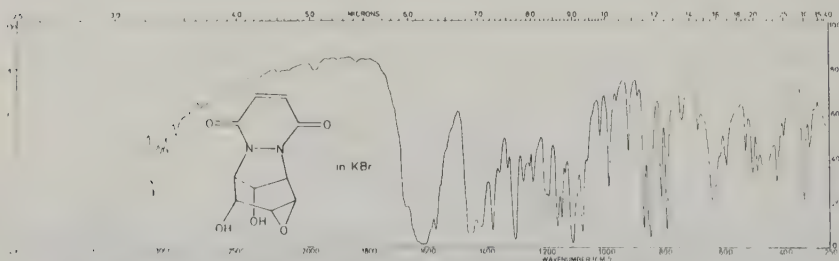


Abb. 104 : IR-Spektrum von 100

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): τ = 2.90 (s, 4', 5'-H), 4.60 (t, 5-H), 5.05 - 5.55 (m, 3 H), 6.00 (mc, 1 H), 6.30 (mc, 1 H).

UV (H_2O): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 322 nm (3.55).

Pyridazindion 101

2.38 g (10 mmol) Pyridazindion 100 werden mit 0.5 g konz. Schwefelsäure und 5 ml Wasser 5 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird i. Vak. eingengt und mit etwas Methanol verdünnt. Nach einiger Zeit kristallisieren 2.46 g (94 %) schwach gelbliche Kristalle, Schmp. ca. 252°C (Zers.).

$C_{10}H_{12}N_2O_6$

(256.2)

Ber. C 46.88 H 4.72 N 10.93

Gef. C 46.78 H 4.85 N 11.21

IR (KBr): 3400 (OH), 3080, 3050, 2980, 2940, 2915 (CH), 1670, 1610 (C=O), 1565, 1478, 1422, 1383, 1307, 1267, 1209, 1169, 1123, 1088, 1068, 1035, 957, 888, 865, 853, 821, 795, 740, 652, 628, 553, 509, 455, 348, 334, 315, 256 cm^{-1} .

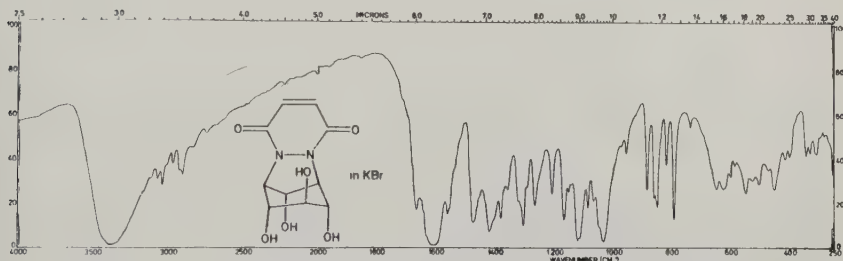


Abb. 105 : IR-Spektrum von 101

^1H -NMR (D_2O): τ = 2.90 (s, 4', 5'-H), 5.15 (mc, $J_{1,2} \approx 5.5$ Hz, 1,2,3-H), 5.62 (dd, 5-H), 6.08 (d, 4,6-H).

^{13}C -NMR (D_2O): δ = 155.4 (C-3',6'), 136.3 (C-4',5'), 77.5 (C-5), 73.9 (C-4,6), 69.0 (C-2), 60.5 (C-1,3).

UV (H_2O): λ_{max} (log ϵ) = 323 nm (3.53).

Aminopyridazindion 103

2.56 g (10 mmol) Pyridazindion 101 werden in 20 ml Wasser gelöst und mit 0.7 g (11 mmol) 80 proz. Hydrazinhydrat versetzt 10 min. unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abgezogen, der Rückstand mit wenig Methanol versetzt und zur Kristallisation bei 20°C belassen. Es wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Man isoliert 1.62 g (59 %) farbloses, mi-

krokristallines Pulver, Schmp. über 310°C (Zers.).

$C_{10}H_{13}N_3O_6$

(271.2)

Ber. C 44.28 H 4.83 N 15.49

Gef. C 44.02 H 4.95 N 15.51

IR (KBr): 3400, 3300 (OH, NH_2), 2910 (CH), 1715, 1592 (C=O),
1400, 1342, 1325, 1270, 1225, 1200, 1175, 1152, 1119, 1077
(C-OH), 1055, 1030, 983, 829, 776, 761, 710, 520 cm^{-1} .

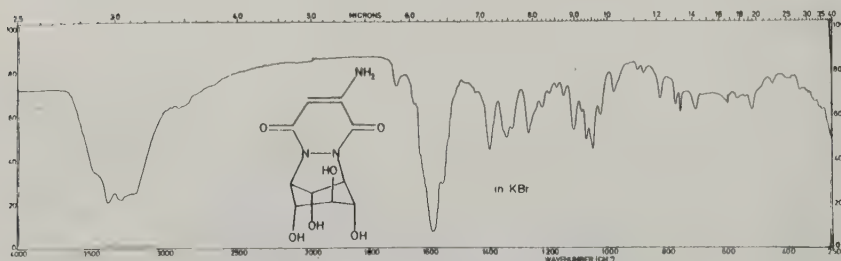


Abb. 106 : IR-Spektrum von 103

^1H -NMR (D_2O/H_2SO_4): τ = 3.80 (s, 5'-H, Intensität vom H:D-Verhältnis des Lösungsmittels abhängig), 5.04 (br.s, 1,2,3-H),
5.62 (dd, 5-H), 6.01 (d, 4,6-H).

UV (H_2O): λ_{max} (log ϵ) = 288 nm (3.92).

Aminopyridazindion 104

1.36 g (5 mmol) Aminopyridazindion 103 werden in 3 ml Pyridin und 3 ml Acetanhydrid bis zur vollständigen Lösung unter Rückfluß erhitzt. Das überschüss. Reagenz wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Es lassen sich 2.10 g (95 %) farblose Kristalle isolieren, Schmp. 197 - 204°C.

$C_{18}H_{21}N_3O_{10}$

(439.4)

Ber. C 49.20 H 4.82 N 9.56

Gef. C 48.70 H 4.76 N 9.51

MS (70 eV): $m/e = 439$ (100 %, M^+), 338 (35 %), 278 (58 %), 163 (81 %), 127 (100 %), 68 (100 %).

IR (KBr): 3440 (NH_2), 2965 (CH), 1740 (C=O), 1605 (C=O), 1367, 1308, 1225, 1105, 1044, 890, 833, 764, 603, 400 cm^{-1} .

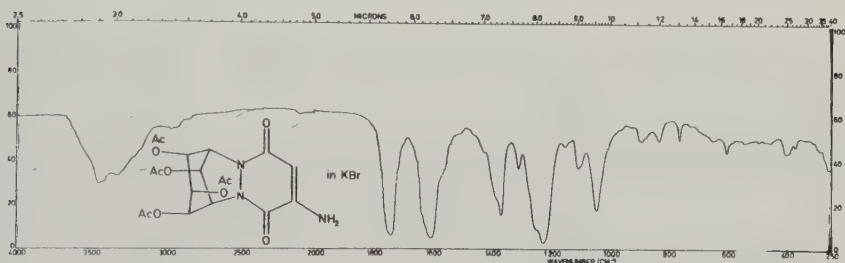


Abb. 107: IR-Spektrum von 104

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\tau = 4.43$ (s, $5'\text{-H}$), 4.65 (t, 5-H), 4.86–5.18 (m, 5 H), 7.80 (s, CH_3), 7.90 (s, CH_3), 7.92 (s, CH_3), 8.07 (s, CH_3).

UV (H_2O): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 290 nm (3.89).

Dihydropyridazindion 105

1.28 g (5 mmol) Pyridazindion 101 werden in 10 ml Wasser gelöst, mit 100 mg 10 % Pd auf Calciumcarbonat versetzt und 24 h bei 20°C hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert, i.Vak. zur Trockne eingengt, in Methanol aufgenommen, filtriert und bei 0°C der Kristallisation überlassen. Man gewinnt 1.29 g (100 %) farblose Kristalle, Schmp. $217.5 - 218^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$

(258.2)

Ber. C 46.51 H 5.47 N 10.85

Gef. C 46.55 H 5.56 N 11.08

IR (KBr): 3410, 3340, 3270 (OH), 2907, 2863 (CH), 1636 (C=O),
1445, 1413, 1400, 1232, 1204, 1163, 1131 (C-OH), 1068,
1026, 827, 740, 520, 456 cm^{-1} .

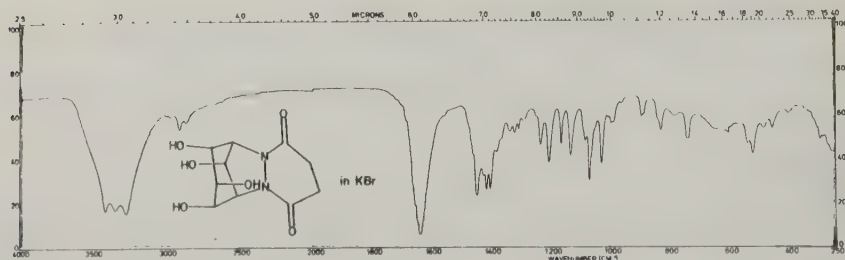


Abb. 108 : IR-Spektrum von 105

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\tau = 5.45$ (mc, 1,2,3-H), 5.75 (dd, 5-H), 6.13 (d, 4,6-H), 7.26 (s, 4'5'-H).

Streptaminsulfat aus 105

1.29 g (5 mmol) Dihydropyridazindion 105 werden in 15 ml Wasser gelöst, mit 10 ml 80 proz. Hydrazinhydrat versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird mit Raney-Ni aus 1 g Legierung versetzt und nach Abklingen der N_2 -Entwicklung unter Wasserstoff 15 h bei $20^\circ\text{C}/10$ bar hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, zieht den entstandenen Ammoniak i.Vak. ab, säuert mit Schwefelsäure an, engt i.Vak. weitgehend ein und gibt Methanol zu. Nach 24 h Stehen bei 20°C wird abgesaugt und mit 70 proz. wäbr. Methanol nachgewaschen. Man isoliert 1.0 g (73 %). Zur Identifizierung wurde eine Probe des Sulfats - mit der berechneten Menge Natriumacetat gepuffert - in Pyridin mit Acetanhydrid acetyliert und mit einer authentischen Probe durch IR-Spektrum und Mischschmelzpunkt verglichen.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\tau = 2.14$ (d, $J \approx 9$ Hz, NH), 4.77 - 5.10 (m, 6 H), 8.08 (s, 12 H, OCOCH_3), 8.28 (s, 6 H, NHCOCH_3).

Phthalazindion 106

1.58 (10 mmol) DL-1,2-Anhydro-4,6-didesoxi-4,6-hydrazo-myo-inositol (87) werden mit 1.63 g (11 mmol) feingepulvertem Phthalsäureanhydrid in 20 ml Wasser bis zur vollständigen Umsetzung verrührt. Es wird noch kurzzeitig auf 50°C erhitzt, abgesaugt und zuerst mit Wasser, dann mit Methanol nachgewaschen. 2.80 g (97 %) farblose Kristalle, Schmp. ca. 285°C (Zers.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ (288.3) Ber. C 58.33 H 4.20 N 9.72
Gef. C 58.00 H 4.64 N 10.04

IR (KBr): 3508, 3356 (OH), 3075, 3040 (CH), 1664, 1626, 1604 (C=O, C=C), 1475, 1433, 1396, 1302, 1244 (Epoxid), 1172, 1114, 1070, 1022, 951, 893, 869, 798, 766, 723, 700, 487, 378, 342 cm^{-1} .

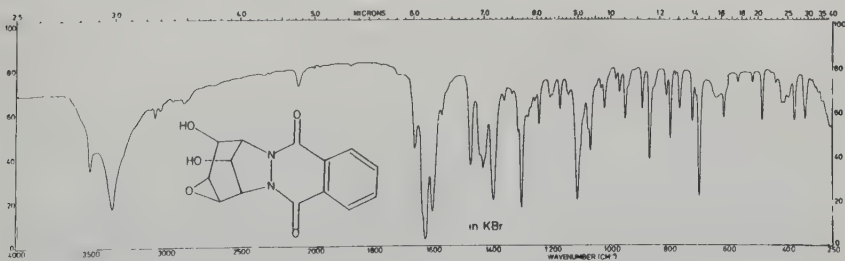
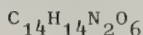


Abb. 109 : IR-Spektrum von 106

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\tau = 1.75 - 2.25$ (m, 5', 6', 7', 8'-H), 4.73 (m, 5-H), 5.2 - 5.8 (m, 3 H), 6.14 (t, 1 H), 6.44 (t, 1 H).

Phthalazindion 107

2.88 g (10 mmol) Phthalazindion 106 oder 1.58 g (10 mmol) DL-1,2-Anhydro-4,6-didesoxi-4,6-hydrazo-myo-inosit (87) werden mit 0.3 g (1.78 g) Phthalsäureanhydrid in 10 ml Wasser unter Druck 20 h auf 170°C erhitzt, beim Erkalten kristallisiert ein Hydrat des Phthalazins 107 aus. Das Rohprodukt kann durch Rekristallisation aus Wasser mit Aktivkohle gereinigt und durch Trocknen i.Vak. bei 150°C analysenrein erhalten werden. Man gewinnt 3.00 g (98 %) farblose Kristalle, Schmp. ca. 297°C (Zers.).



(306.3)

Ber. C 54.90 H 4.61 N 9.15

Gef. C 54.86 H 4.75 N 9.25

IR (KBr): ca. 3300 (OH), 2920 (CH), 1629, 1605 (C=O, C=C), 1476, 1400, 1362, 1305, 1229, 1127, 1058, 807, 732, 700, 376 cm⁻¹.

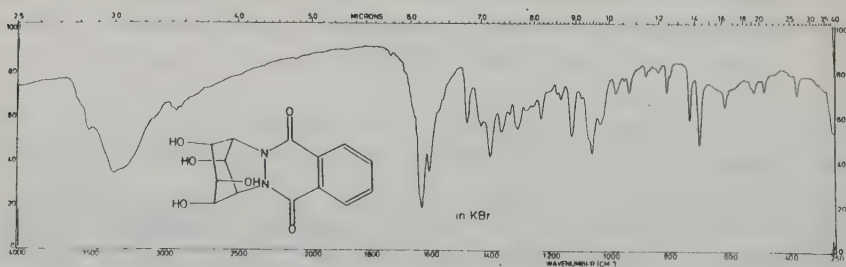


Abb. 110 : IR-Spektrum von 107

¹H-NMR (D₆-DMSO): τ = 1.9 - 2.27 (m, 5',6',7',8'-H), 5.3 (br.s), 6.04 (br.s).

Streptaminsulfat aus 107

3.06 g (10 mmol) Phthalazindion 107 werden mit 10 ml 5 M NaOH

6 h im Stickstoffstrom auf 100°C erhitzt. Anschließend wird mit Raney-Ni bei 20°C/10 bar 24 h hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, reinigt mit Aktivkohle, säuert mit Schwefelsäure an und läßt nach Zusatz von Methanol kristallisieren. Die Kristalle werden mit 50 proz. wäBr. Methanol und abschließend mit reinem Methanol gewaschen. Man isoliert 1.93 g (70 %); die Identifizierung erfolgte wie oben beschrieben.

1,2:4,5-Dianhydro-3,6-dibrom-3,6-didesoxi-cis-inosit (117)

2.54 g (10 mmol) (1 α ,2 β ,5 β ,6 α)-2,5-Dibrom-7-oxabicyclo[4.1.0]-hept-3-en (28) werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst, mit 5.68 g (40 mmol) feingepulvertem Dinatriumphosphat und unter Eiskühlung, mit 15 mmol Trifluorperessigsäure versetzt, bei 0 - 10°C 2 d gerührt. (Trifluorperessigsäure wird aus Bistrifluoracethydrid und 85 proz. Wasserstoffperoxid gewonnen). Das Lösungsmittel wird abgezogen, der gesamte Rückstand mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und aus Dioxan umkristallisiert. Man erhält 2.2 g (82 %) farblose Nadeln, Schmp. 225 - 227°C.

$C_6H_6Br_2O_2$ (269.9) Ber. C 26.70 H 2.24 Br 59.21
Gef. C 26.56 H 2.60 Br 59.11

MS (70 eV): m/e = 268 (12 %, M⁺), 135 (9 %), 133 (9 %, C₃H₂BrO⁺), 119 (50 %), 110 (100 %, C₆H₆O₂⁺), 109 (33 %), 82 (33 %, C₅H₆O⁺), 81 (72 %, C₅H₅O⁺), 53 (52 %), 39 (36 %, C₃H₃⁺) (bezogen auf ⁷⁹Br).

IR (KBr): 3011, 2988, 2960 (CH), 1443, 1350, 1267, 1252 (C-O), 1169, 1162, 1118, 940, 916, 896, 799, 767, 742, 686, 607, 448, 386 cm⁻¹.

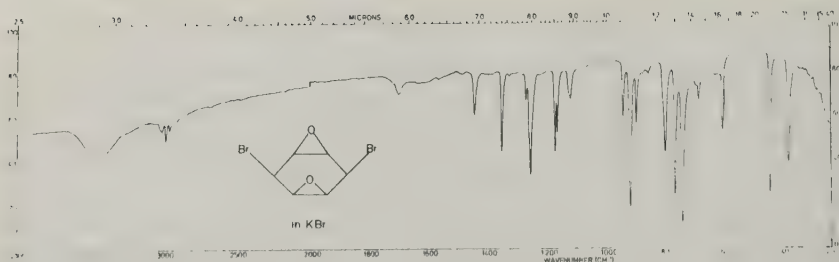


Abb. 111 : IR-Spektrum von 117

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\tau = 4.97$ (mc, 3,6-H), 6.37 (dd, 1,2,4,5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C): $\tau = 59.4$ (C-1,2,4,5), 45.4 (C-3,6).

Benzoyloxilierung von 7-Oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (20)

9.7 g (50 mmol) *t*-Butylperbenzoat werden tropfenweise über 3 h zu 9.6 g (0.1 mol) auf 110°C erhitztes 7-Oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (20) zugegeben, in dem 30 mg (0.1 mmol) Kupfer-II-benzoat gelöst sind. Anschließend wird 3 h weitererhitzt. Es wird über eine Säule (200 g Kieselgel) zunächst unumgesetztes Perbenzoat und Epoxid mit Benzol, anschließend Reaktionsprodukt (ca. 5 g) mit Ether eluiert. Es besteht nach DC-Kontrolle aus mindestens 5 Komponenten in vergleichbaren Mengen. Die Aufarbeitung eines Teiles des Reaktionsproduktes durch PSC zeigt, daß nach Aussage der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren keine der 5 Fraktionen einheitlich ist.

Von einer weiteren Aufklärung des Produktgemisches wurde abgesehen.

Benzoyloxilierung von Cyclohexadien-1,4

16 g (0.2 mmol) Cyclohexadien-1,4 werden mit 4.84 g (20 mmol)

Benzoylperoxid und 12 mg (0.04 mmol) Kupfer-II-benzoat 8 h unter Rückfluß erhitzt, zur Entfernung des Kupfer-II-benzoats über eine kleine Kieselgelsäule filtriert und mit Ether nachgewaschen. Es wird zur Entfernung von Benzoesäure mit Kaliumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen. Der sirupöse Rückstand besteht nach Aussage des ^1H -NMR-Spektrums im wesentlichen aus 3-Benzoyloxi-cyclohexen.

2,5-Dibenzoyloxi-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ene 123, 124 und 125

(allgemeine Vorschrift)

1.27 g (5 mmol) des entsprechenden 2,5-Dibrom-7-oxabicyclo[4.1.0]-hept-3-ens wird in 30 ml absol. Aceton gelöst und mit 2.14 g (11 mmol) trockenem Tetramethylammoniumbenzoat versetzt. Es wird 24 h bei 20°C gerührt, von ausgefallenem Tetramethylammoniumbromid abfiltriert, die Lösung i.Vak. weitgehend eingeeengt und mit Methanol versetzt bei tiefer Temperatur der Kristallisation überlassen. Es wird abgesaugt und mit wenig Methanol nachgewaschen.

(1 α ,2 β ,5 β ,6 α)-2,5-Dibenzoyloxi-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (123)
aus (1 α ,2 α ,5 α ,6 α)-2,5-Dibrom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (21)

3.2 g (95 %) farblose Kristalle, Schmp. 137 -139°C.

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (336.3) Ber. C 71.42 H 4.80
Gef. C 71.45 H 5.08

IR (KBr): 3060, 2920 (CH), 1720 (C=O), 1597, 1449, 1348, 1316, 1250 (Epoxid), 1172, 1108, 1094, 1068, 1022, 1008, 999, 972, 894, 747, 705, 685, 638 cm^{-1} .

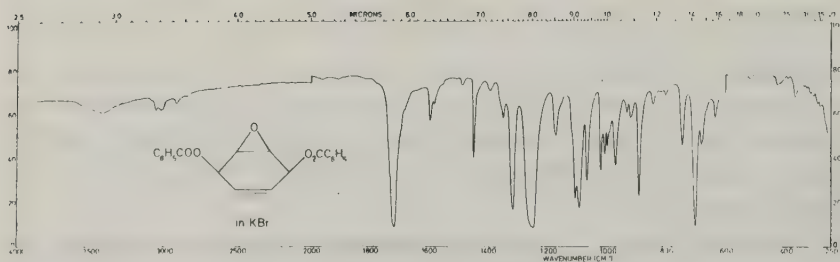


Abb. 112 : IR-Spektrum von 123

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.75 - 2.06$ (m, 4 H), $2.33 - 2.70$ (m, 6 H),
 4.00 (mc, 3,4-H), 4.14 (mc, 2,5-H), 6.48 (mc, 1,6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 166.2$ (C=O), 133.5 (para-C), 130.0 (ortho-C),
 129.6 (quart. C), 128.5 (meta-C), 125.5 (C-3,4), 67.7 (C-2,5), 51.0 (C-1,6).

(1 α ,2 α ,5 β ,6 α)-2,5-Dibenzoyloxi-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (124)
aus (1 α ,2 α ,5 β ,6 α)-2,5-Dibrom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (27)

3.3 g (98 %) farblose Kristalle, Schmp. $144.5 - 146^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (336.3) Ber. C 71.42 H 4.80
 Gef. C 71.25 H 5.08

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.75 - 2.04$ (m, 4 H), $2.33 - 2.70$ (m, 6 H),
 3.92 (mc, 1 H), $4.00 - 4.30$ (m, 3 H), 6.23 (mc, 1 H), 6.40 (mc, 1 H).

IR (KBr): 3055, 3027, 2918 (CH), 1710 (C=O), 1597, 1578, 1489,
 1447, 1399, 1320, 1265, 1250 (Epoxid), 1180, 1159, 1110,
 1095, 1066, 1021, 985, 940, 933, 923, 872, 793, 748, 710,
 685, 670, 588, 475, 438, 380, 338 cm^{-1} .

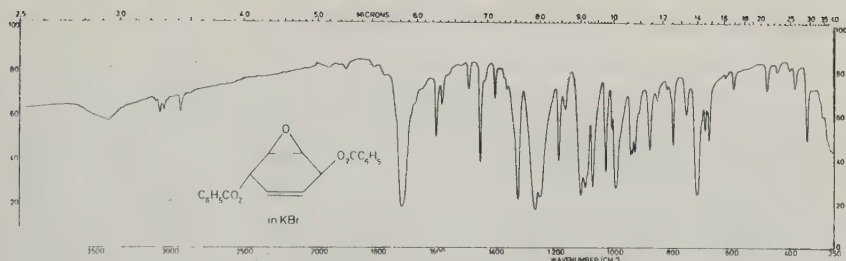


Abb. 113 : IR-Spektrum von 124

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 166.1$ (C=O), 165.8 (C=O), 133.5 , 130.0 , 129.9 , 129.6 , 128.5 (Aromaten-C), 127.6 (C-4), 124.4 (C-3), 67.6 (C-5), 64.8 (C-2), 52.0 (C-1), 51.3 (C-6).

(1 α ,2 α ,5 α ,6 α)-2,5-Dibenzoyloxi-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (125)
aus (1 α ,2 β ,5 β ,6 α)-2,5-Dibrom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (28)

3.3 g (98 %) farblose Kristalle, Schmp. $112.5 - 114.5^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (336.3) Ber. C 71.42 H 4.80
 Gef. C 71.50 H 5.23

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.70 - 1.97$ (m, 4 H), $2.25 - 2.68$ (m, 6 H), 4.07 (mc, 3,4-H), 4.23 (mc, 2,5-H), 6.20 (mc, 1,6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 165.8$ (C=O), 133.5 (para-C), 129.9 (ortho-C), 129.7 (quart. C), 128.5 (meta-C), 125.5 (C-3,4), 64.4 (C-2,5), 50.6 (C-1,6).

IR (KBr): 2994 , 2925 (CH), 1718 (C=O), 1597 , 1446 , 1317 , 1311 , 1306 , 1250 (Epoxid), 1179 , 1092 , 1067 , 1024 , 998 , 973 , 854 , 841 , 799 , 748 , 710 , 685 cm^{-1} .

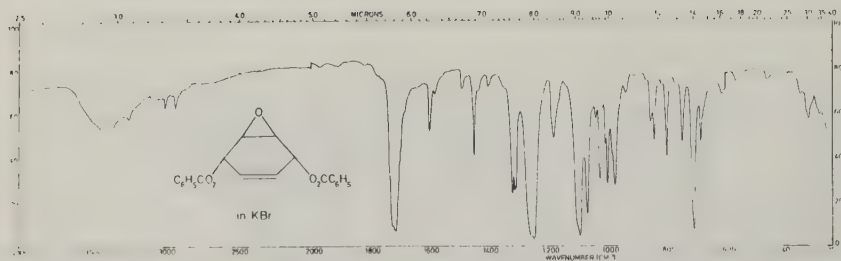


Abb. 114: IR-Spektrum von 125

(1,2,3,4,5/0)-1,2:4,5-Dianhydro-3-O-methansulfonyl-cyclohexan-

1,2,3,4,5-pentol (140)

und DL-(1,2,3/4,5)-1,2:4,5-Dianhydro-3-O-methansulfonyl-cyclohexan-

1,2,3,4,5-pentol (141)

Die Mutterlauge der NBS-Bromierung von 7-Oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (20) (s.S.191) wird i.Vak. weitgehend von Lösungsmittel befreit, mit 26.3 g (0.15 mol) trockenem Tetraethylammoniumformiat pro Mol bromierten 20 und mit gerade soviel absol. Chloroform versetzt, daß alles Ammoniumsalz gelöst ist. Nach 24 h Stehen bei 20°C wird zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, in die organische Phase Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet und, nach Verdünnen mit Tetrachlorkohlenstoff, mehrmals mit Wasser extrahiert. Die wäßr. Phase wird i.Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand i. Vak. (70°C/0.01 Torr) destilliert. Das Destillat (2-Hydroxi-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ene 119 und 120) wird in Chloroform gelöst und mit 20 Mol-% Überschuß m-Chlorperbenzoesäure 24 h bei 0 - 10°C gerührt. Die Lösung wird i.Vak. weitestgehend eingengt, der Rückstand mit Ether aufgenommen und mit Wasser zweimal ausgeschüttelt. Die wäßr. Phase wird i.Vak. zur Trockne eingengt, im Diffusionspumpenvakuum gut getrocknet, der Rückstand mit 20 Mol-%

Überschuß Methansulfonsäureanhydrid in Pyridin 24 h bei 0 - 10°C gehalten. Es wird überschüss. Reagenz unter Eiskühlung mit wenig Wasser zerstört, in eine Mischung aus Eis und Schwefelsäure gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase nochmals mit Wasser gewaschen, das Methylenchlorid i.Vak. abgezogen, der Rückstand in Methanol mit Aktivkohle gereinigt und bei tiefer Temperatur (ca. -20°C), evtl. nach Animpfen mit den kristallinen Isomeren, belassen. Die beiden Isomeren können durch PSC (Kieselgel; Chloroform/Aceton 4:1) getrennt werden. Die trans-Verbindung besitzt den höheren R_F -Wert.

(1,2,3,4,5/0)-1,2:4,5-Dianhydro-3-O-methansulfonyl-cyclohexan-
1,2,3,4,5-pentol (140)

3 % farblose Kristalle, Schmp. 134 - 136°C.

$C_7H_{10}O_5S$ (206.2) Ber. C 40.77 H 4.89 S 15.55
 Gef. C 40.51 H 4.96 S 15.72

IR (KBr): 3029, 3008, 2980, 2934, 2922 (CH), 1466, 1430, 1412, 1348 (S=O), 1302, 1266 (Epoxid), 1175, 1145, 1088, 1050, 1004, 990, 948, 928, 906, 869, 855, 830, 802, 768, 705, 681, 553, 534, 525, 498, 442, 390, 346 cm^{-1} .

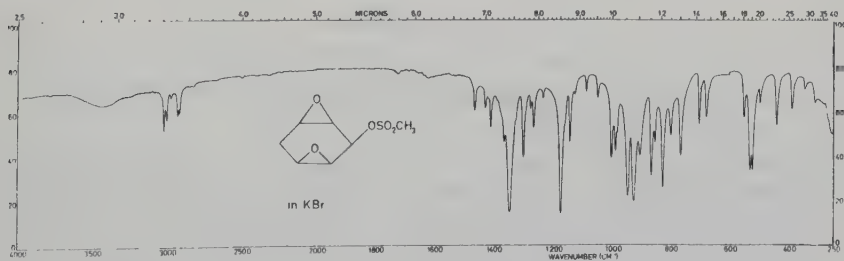


Abb. 115 : IR-Spektrum von 140

^1H -NMR (D_6 -DMSO): τ = 4.47 (mc, 3-H), 6.67 (mc, 1,2,4,5-H und

CH_3), 7.25 - 8.09 (m, 6-H).

^{13}C -NMR (D_6 -DMSO): δ = 75.6 (C-3), 53.8 (C-2,4), 50.7 (C-1,5), 38.9 (CH_3 -C), 22.2 (C-6).

DL-(1,2,3/4,5)-1,2:4,5-Dianhydro-3-O-methansulfonyl-cyclohexan-
1,2,3,4,5-pentol (141)

5 % farblose Kristalle, Schmp. 88 - 89°C.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_5$ (206.2) Ber. C 40.77 H 4.89 S 15.55
Gef. C 40.51 H 5.01 S 15.71

IR (KBr): 3010, 2932 (CH), 1420, 1357 (S=O), 1343, 1313, 1266 (Epoxid), 1179, 1133, 1098, 1060, 1049, 965, 945, 924, 906, 894, 860, 829, 791, 760, 738, 655, 565, 535, 520, 412 cm^{-1} .

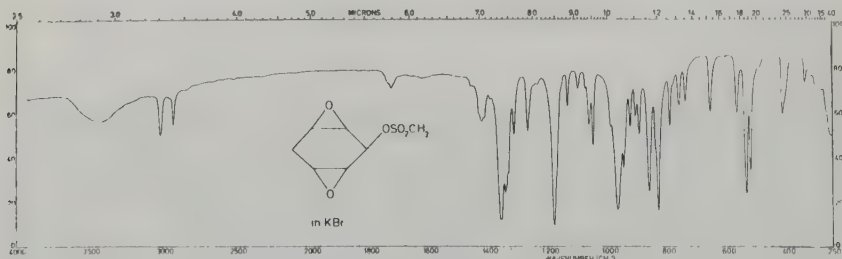


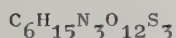
Abb. 116 : IR-Spektrum von 141

^1H -NMR (CDCl_3): τ = 4.75 (d, 3-H), 6.50 - 6.93 (m, 2 H), 6.78 (mc, 5 H), 7.62 (mc, 6-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 72.3 (C-3), 51.3 (C-2), 49.6 (C-4), 49.5 (C-5), 49.1 (C-1), 39.0 (CH_3 -C), 23.2 (C-6).

1,3,5-Triamino-1,3,5-tridesoxi-scylo-inosit-2,4,6-tris-hydro-
gensulfat (158)

1.77 g (10 mmol) 1,3,5-Triamino-1,3,5-tridesoxi-scylo-inosit (57o) werden in Wasser gelöst und mit Schwefelsäure gegen Erythro-sin titriert, der Verbrauch an Schwefelsäure bis zum Endpunkt wird nochmals zugegeben. Die Lösung wird i.Vak. bis zur Trockne eingengt und der Rückstand bei $140^{\circ}\text{C}/10^{-3}$ Torr bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Es wird mit Aktivkohle in Wasser gereinigt und das Wasser i.Vak. wieder abgezogen. Es bleiben 4.17 g (100 %) farblose, nicht unzersetzt schmelzbare Kristalle zurück.



(417.4)

Ber. C 17.27 H 3.62 N 10.07

Gef. C 17.53 H 4.87 N 10.29

IR (KBr): 3400, 3100, 1600, 1510, 1200, 1050, 850, 585 cm^{-1} .

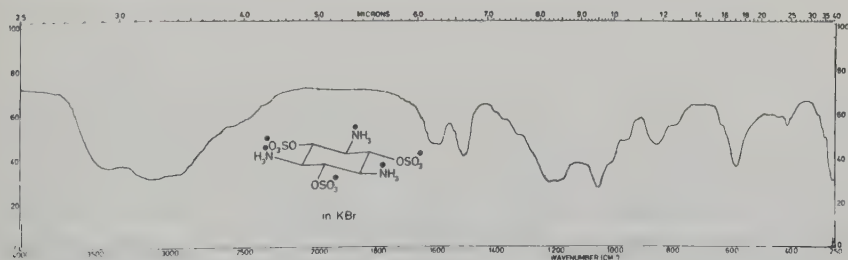


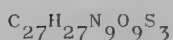
Abb. 117: IR-Spektrum von 158

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\tau = 6.08$ (t, $J \approx 10$ Hz, 3 H), 6.58 (t, 3 H).

DL-1,2,4-Triazido-1,2,4-tridesoxi-3,5,6-tri-O-p-toluolsulfonyl-
chiro-inosit (80)

Eine Lösung von 5.1 g (20 mmol) DL-1,2,4-Triazido-1,2,4-tridesoxi-chiro-inosit (56i) in Essigester wird mit 20 ml Pyridin und 17.2 g (90 mmol) p-Toluolsulfochlorid versetzt, ein Großteil des Essigesters wird bei 20°C i.Vak. abgezogen und die zurückbleibende Mischung 14 d bei 20°C belassen. Nach Zugabe von Pyridin bis zur vollständigen Lösung des ausgefallenen Pyridiniumchlorids wird unter Eiskühlung und Rühren bis zur eben beginnenden Trübung zur Zersetzung überschüss. p-Toluolsulfochlorids Wasser zugegeben und anschließend 2 h bei 20°C gerührt. Es wird der Hauptanteil des Pyridins i.Vak. vorsichtig abgezogen, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit einer Mischung aus 200 ml 10 proz. Schwefelsäure und Eis ausgeschüttelt und einmal mit Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Es wird über eine kleine Säule mit Kieselgel filtriert und i.Vak. weitgehend eingedampft. Zum Rückstand wird 50 ml Benzol gegeben und zur Kristallisation von Ditosylat(en) 24 h bei 20°C belassen. Es wird abgesaugt; das Ditosylat kann nochmals mit p-Toluolsulfochlorid umgesetzt werden. Die Mutterlauge wird i.Vak. vorsichtig eingengt, der Rückstand in Aceton aufgenommen und mit Methanol bis zur eben beginnenden Trübung versetzt. Nach kurzer Zeit beginnt meist von allein die Kristallisation; es wird nach 24 h abgesaugt, eine Probe durch DC auf Reinheit geprüft (Kieselgel; Methylenchlorid, $R_F = 0.5$, Ditosylat $R_F = 0.1$) und gegebenenfalls nochmals aus Aceton/Methanol umkristallisiert. Mit Nachtosylierung erhält man insgesamt 13.2 g (92 %) (bezogen auf Dibromdiol 22a) farblose Kristalle, Schmp. 154-155°C.

Die Verbindung ist polymorph und kann unter Umständen in einer leichter löslichen Modifikation, Schmp. ca. 110°C kristallisieren.



(717.8)

Ber. C 45.18 H 3.79 N 17.56 S 13.40

Gef. C 45.17 H 3.97 N 17.73 S 13.63

IR (KBr): 2920 (CH), 2110 (N_3), 1594, 1370 (S=O), 1263, 1191, 1176, 1094, 1019, 970, 921, 815, 778, 670, 554 cm^{-1} .

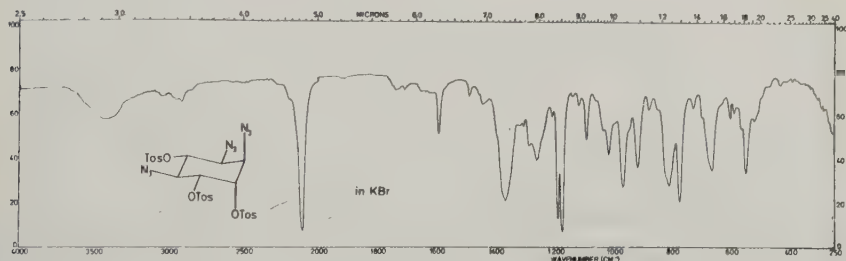


Abb. 118: IR-Spektrum von 80

^1H -NMR ($CDCl_3/100$ MHz): $\tau = 2.1 - 2.7$ (m, 12 H), 5.08 (dd, $J_{1,6} = 4.0$ Hz, 6-H), 5.44 (dd, $J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 5.64 (dd, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, 1-H), 5.69 (dd, $J_{5,6} = 3.0$ Hz, 5-H), 6.07 (dd, $J_{2,3} = 10.0$ Hz, 2-H), 6.41 (dd, $J_{4,5} = 10.5$ Hz, 4-H), 7.51 (s, 2 CH_3), 7.56 (s, CH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 146.3, 145.9, 145.3, 133.9, 132.0, 131.6, 130.4, 130.0, 129.8, 128.4, 128.2, 127.9$ (Aromaten-C), 78.6 (C-3), 75.7 (C-6), 74.5 (C-5), 61.9 (C-4), 61.3 (C-1), 60.9 (C-2), 21.7 (3 CH_3).

cis-Benzoltriimin 12p

Eine Lösung von 21.5 g (30 mmol) DL-1,2,4-Triazido-1,2,4-tri-desoxi-3,5,6-tri-O-p-toluolsulfonyl-chiro-inositol (80) in 300 ml frisch über Lithiumaluminiumhydrid dest. THF wird unter Rühren und Kühlen so zu einer Aufschlämmung von 7.7 g (20.25 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml THF zugetropft, daß die Innentemp. zwischen 10 und 15°C bleibt. Es wird dann noch

2 h ohne Kühlung weitergerührt und die Lösung über eine Fritte (D 4) in einen 1 l-Dreihalskolben gesaugt. Der Filterrückstand wird sofort mit wenig absol. THF nachgewaschen (wegen Brandgefahr wird nie ganz trocken gesaugt und der feuchte Rückstand sofort in eine Porzellanschale umgefüllt). Das Filtrat wird auf -60°C gekühlt und überschüss. LiAlH_4 tropfenweise mit Wasser so zersetzt, daß die Temperatur -50°C nicht überschreitet (kräftiges Rühren, Methanol/Trockeneis-Kühlung). Man gibt dann eine Lösung von 57 g (0.15 mol) Tetranatrium-ethylendiamintetraacetat und 34 g (0.6 mol) Kaliumhydroxid in 75 ml Wasser zu und läßt die Mischung unter kräftigem Rühren sich auf 20°C erwärmen. Man dekantiert das Lösungsmittel ab und gibt zu dem halbfesten Rückstand 200 g Kaliumcarbonat und, unter kräftigem Rühren, 400 ml Methylenchlorid zu. Man saugt durch eine möglichst große Fritte ab, verrührt den festen Rückstand wiederum mit 400 ml Methylenchlorid, saugt wieder ab und wiederholt dies, bis im Filtrat kein cis-Benzoltriimin 12p mehr nachweisbar ist. Die abdekantierte THF-Lösung (s.o.) wird i. Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand nach Zusatz von etwas Kaliumcarbonat mit dem letzten Methylenchloridextrakt versetzt und 15 min. kräftig gerührt. Es wird abgesaugt und mit Methylenchlorid gründlich nachgewaschen; die vereinigten Methylenchloridlösungen werden i. Vak. auf ca. 50 ml eingengt und bei -30°C der Kristallisation überlassen. Es wird abgesaugt und mit wenig tiefgeköhltem Methylenchlorid gewaschen. In der Mutterlauge ist noch etwas weniger reines Produkt enthalten, insgesamt erhält man 1.5 - 1.9 g (40 - 50 %) farblose Kristalle, Zers.P. ca. 180°C (bei schnellem Aufheizen); bei -20°C in reinem Zustand haltbar.



(123.2)

Ber. C 58.51 H 7.37 N 34.12

Gef. C 58.55 H 7.60 N 34.13

MS (70 eV): $m/e = 124, 123 (\text{M}^+), 122$ (protoniertes 1H-1,4,7-Triazonin ?), $107 (\text{M}^+ - \text{NH}_2), 95 (\text{M}^+ - \text{HCNH}), 81 (\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{NH}_2)$

80, 68 ($M^+ - HCN - HCNH$), 67 (100 %, $M^+ - 2 HCNH$), 61.5 (M^{2+}), 54, 41 ($C_2H_2NH^+$), 28 ($HCNH^+$).

IR (KBr): 3245, 3231, 3080 (NH), 3010 (CH), 1297, 1260, 1245, 1218, 1196, 1183, 1170, 1091, 1029, 980, 861, 823, 800, 749, 728, 621, 602 cm^{-1} .

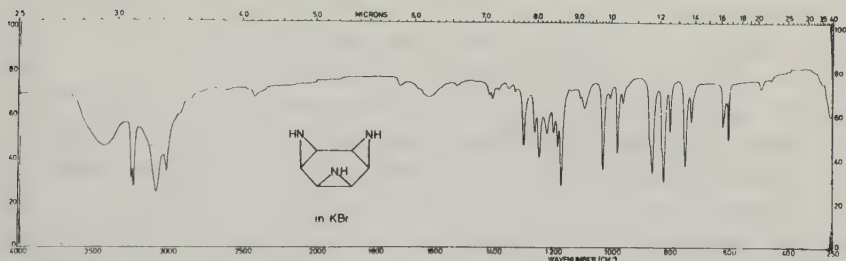


Abb. 119: IR-Spektrum von 12p

^1H -NMR ($CDCl_3$): $\tau = 7.62$ (s, 6 H), 9.39 (br.s, 3 H);
(D_2O): $\tau = 7.55$ (s, 6 H).

^{13}C -NMR (D_2O): $\delta = 25.2$, $J_{CH} = 172 \pm 3$ Hz.

Tri-N-methansulfonyl-cis-benzotriimin 12r

246 mg (2 mmol) cis-Benzotriimin 12p werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst, mit 1 ml Pyridin und unter Rühren mit 1.5 g (8.5 mmol) Methansulfonsäureanhydrid versetzt; nach 2 h wird 1 ml Methanol zugegeben, i.Vak. das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit wenig absol. Methanol angelöst und bei 0°C der Kristallisation überlassen. Es wird abgesaugt und mit eiskaltem Methanol gewaschen. Aus der Mutterlauge kann durch Adsorption mit Kieselgel, trocknen desselben und Auswaschen über eine kleine Säule (Kieselgel; Methylenchlorid/Aceton 2:1) wei-

teres Produkt gewonnen werden. Insgesamt erhält man 0.43 g (60 %) farblose Kristalle, Schmp. 235°C (Zers.).

$C_9H_{15}N_3O_6S_3$ (357.4) Ber. C 30.24 H 4.23 N 11.76 S 26.91
Gef. C 30.31 H 4.39 N 11.51 S 26.92

MS (70 eV): $m/e = 280, 279, 278$ (12 %, $M^+ - CH_3SO_2$), 159, 120 (100 %, $M^+ - 3 CH_3SO_2$), 93 (34 %, $M^+ - 3 CH_3SO_2 - HCN$), 79 ($CH_3SO_2^+$), 66 (25 %, $M^+ - 3 CH_3SO_2 - 2 HCN$).

IR (KBr): 3031, 3019, 2933 (CH), 1412, 1320 (S=O), 1250, 1142, 1053, 996, 975, 940, 879, 870, 810, 788, 579, 540, 516, 506, 448 cm^{-1} .

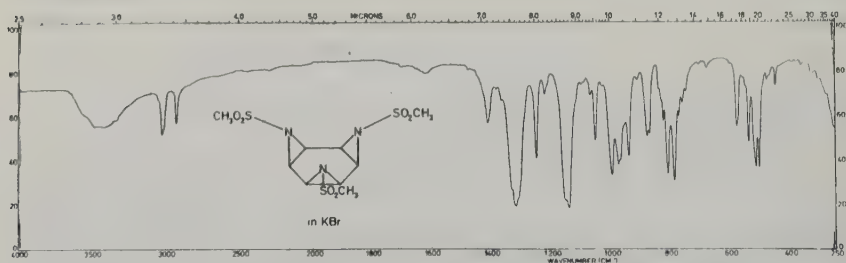


Abb. 120: IR-Spektrum von 12r

^1H -NMR (D_6 -DMSO): $\tau = 6.78$ (s, 6 H), 6.80 (s, 3 CH_3).

^{13}C -NMR (D_6 -DMSO): $\delta = 38.4$ (CH_3), 30.5 (C-1-6).

Tri-N-methyl-cis-benzoltriimin 12q

1.23 g (10 mmol) cis-Benzoltriimin 12p werden in 40 ml absol. Methanol gelöst und mit 5.3 g (50 mmol) wasserfreiem Natriumcarbonat und 4.95 g (45 mmol) Methylmethansulfonat 24 h bei 20°C gerührt. Danach wird abfiltriert, das Lösungsmittel i.Vak.

abgezogen, der Rückstand zur Verseifung von überschüss. Methylmethansulfonat in wenig 2 M KOH gelöst und 2 h bei 20°C belassen. Man engt i.Vak. zur Trockne ein und extrahiert den Rückstand zur Entfernung niederer Methylderivate mehrmals mit Benzol. Der Rückstand (u.a. ein Natriummethansulfonatkomplex des Tri-N-methyl-cis-benzoltriimins) wird in möglichst wenig konz. wäBr. Tetrakalium-ethylendiamintetraacetat aufgenommen und 5 mal mit Chloroform extrahiert, die organische Phase i. Vak. vorsichtig abgezogen, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und i.Vak. von anhaftendem Chloroform befreit. Die wäBr. Lösung wird in einer Sublime lyophilisiert (10^{-3} - 10^{-4} Torr) und der Rückstand bei 60°C Badtemp. sublimiert. Man erhält 1.32 g (80 %) farblose Kristalle, Schmp. 94 - 96°C (Zers.). Ein kleiner Teil geht bereits bei der Sublimation durch σ - π -Isomerisierung verloren. Wird vor der Sublimation das Chloroform nicht mit Wasser vertrieben, ist das Produkt auch nach der Sublimation stets chloroformhaltig. Dies erklärt auch die unbefriedigenden Analysenergebnisse.

$C_9H_{15}N_3$	(165.2)	Ber. C 65.42 H 9.15 N 25.43
		Gef. C 63.09 H 9.47 N 26.40

MS (70 eV): m/e = 165 (3 %, M^+), 150 ($M^+ - CH_3$), 136 ($M^+ - CH_3N$), 135, 134, 123 ($M^+ - CH_3NCH$), 121, 109, 107, 97, 94 (34 %), 82, 81 (100 %, $M^+ - 2 CH_3NCH$), 42 (85 %, CH_3^+NCH).

^1H -NMR (CCl_4): τ = 7.69 (s, 3 CH_3), 8.59 (s, 6 H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 47.8 (CH_3), 33.5 (Ring-C).

IR (KBr): 2992, 2952, 2936, 2907, 2865, 2778 (CH), 1453, 1430, 1397, 1261, 1159, 1119, 1105, 1088, 1080, 1011, 926, 839, 752, 614, 450, 400 cm^{-1} .

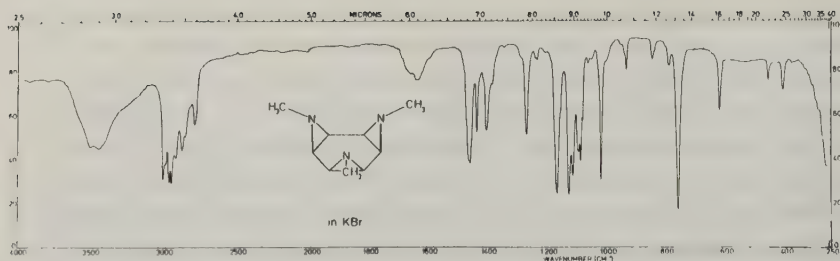


Abb. 121: IR-Spektrum von 12q

N-Methyl-cis-benzoltriiimin 163

und N,N'-Dimethyl-cis-benzoltriiimin 164

1.23 g (10 mmol) cis-Benzoltriiimin 12p, 2.2 g (20 mmol) Methylmethansulfonat und 2.65 g (25 mmol) wasserfreies Natriumcarbonat werden in 20 ml absol. Methanol bei 20°C 24 h gerührt. Es wird abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen, die Methanollösung mit wenig Kaliumhydroxid versetzt, 30 min. bei 20°C gerührt, filtriert, vorsichtig i.Vak. zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Man gibt reichlich Tetrakalium-ethylendiamintetraacetat zu und extrahiert 5 mal mit Chloroform, zieht das Chloroform i.Vak. ab und nimmt mit Benzol auf. Man filtriert von unumgesetztem Ausgangsprodukt und trennt die Benzollösung durch PSC (Kieselgel; THF/Pyrrolidin 19:1, Platten mit gleichem Laufmittel einmal vorgereinigt). Die Kontrolle erfolgt, falls mit dem bloßen Auge oder unter 254 nm Belichtung keine Zonen unterschieden werden können, mittels eines Heizdrahtes, den man in Laufrichtung auf die Platte legt, wobei die Zonen an der mehr oder weniger starken Verkohlung erkannt werden können). Die einzelnen Zonen werden mit Methanol ausgewaschen und durch qualitative DC auf Reinheit geprüft. (Entwickeln der Platten durch Erhitzen auf 200 - 350°C).

cis-Benzoltriimin 12p

$R_F = 0$

N-Methyl-cis-benzoltriimin 163

$R_F = 0.4 - 0.5$

N,N'-Dimethyl-cis-benzoltriimin 164

$R_F = 0.5 - 0.6$

N,N',N''-Trimethyl-cis-benzoltriimin 12q

$R_F = 0 - 0.4$

Die Methanollösungen werden i. Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand in Benzol aufgenommen, mit Kaliumcarbonat getrocknet, die filtrierte Lösung in einer Sublime bei $10^{-3} - 10^{-4}$ Torr lyophilisiert und anschließend bei 60°C sublimiert.

N-Methyl-cis-benzoltriimin 163

ca. 0.14 g (10 %) farblose Kristalle, Schmp. $85 - 94^\circ\text{C}$, Umwandlungspunkt bei $50 - 55^\circ\text{C}$.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3$

(137.2)

Ber. C 61.28 H 8.08 N 30.63

Gef. C 61.13 H 8.32 N 30.48

IR (KBr): 3260, 3209 (NH), 3010, 2949, 2849, 2772, 1458, 1430, 1405, 1384, 1330, 1313, 1245, 1222, 1197, 1159, 1120, 1079, 1031, 1021, 965, 941, 892, 847, 833, 811, 753, 620 cm^{-1} .

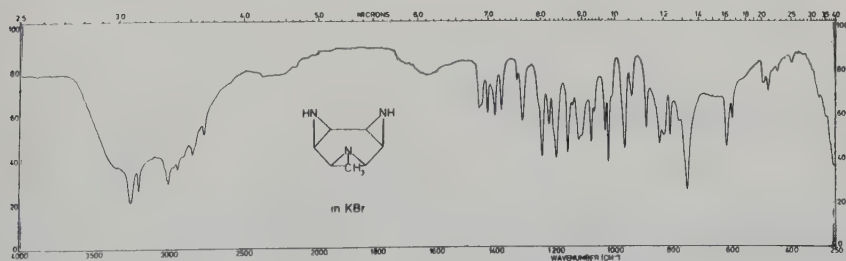


Abb. 122 : IR-Spektrum von 163

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -Benzol): $\tau = 8.04$ (s, CH_3), 8.09 (mc, 1,5,7,8-H), 8.76 (mc, 2,4-H), 9.38 (br.s, NH).

N,N'-Dimethyl-cis-benzoltriimin 164

0.68 (45%) farblose Kristalle, Schmp. 51°C.

$C_8H_{13}N_3$

(151.2)

Ber. C 63.54 H 8.67 N 27.79

Gef. C 63.23 H 8.79 N 28.09

IR (KBr): 3210 (NH), 3000, 2942, 2913, 2867, 2786, 1460, 1400, 1380, 1307, 1253, 1171, 1122, 1104, 1039, 1020, 984, 926, 906, 835, 828, 791, 757, 610, 495, 471, 404 cm^{-1} .

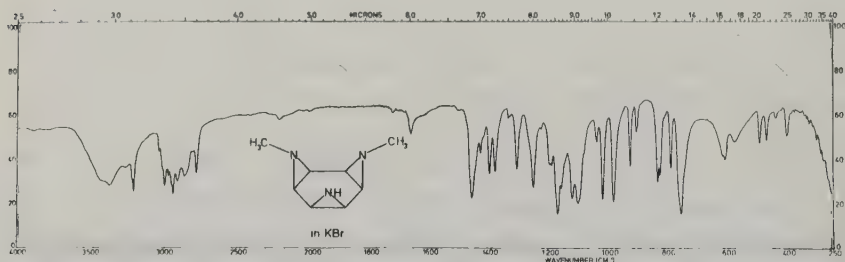


Abb. 123: IR-Spektrum von 164

^1H -NMR ($CDCl_3$): $\tau = 7.60$ (s, 2 CH_3 und NH), 7.86 (mc, 1,8-H), 8.28 (mc, 2,4,5,7-H).

N,N',N''-Trimethyl-cis-benzoltriimin 12q

ca. 0.2 g (12 %). (s.S. 252)

Bestimmung der pK_a -Werte von 12p, 163, 164 und 12q

Der pH-Wert einer an der jeweiligen Verbindung 0.01 molaren, an Perchlorsäure 0.005 molaren (pK_1) bzw. 0.015 molaren (pK_2) wäbr. Lösung (entgastes Wasser) wurde mit einer Einstabmeßkette bei 22°C auf 0.03 pK_a -Einheiten genau bestimmt. Rückrechnung mit Hilfe des Ionenprodukts von Wasser bei 22°C und des Massenwir-

kungsgesetzes ergab den jeweiligen pK_a -Wert (s. allgemeiner Teil).

(1 α ,2 α ,4 α ,5 α ,7 α ,8 α)-3,3,6,9-Tetramethyl-3-azonia-6,9-diaza-
tetracyclo[6.1.0.0^{2,5}.0^{5,7}]nonan-fluorosulfonat (167)

0.33 g (2 mmol) Tri-N-methyl-cis-benzoltriimin 12q werden in möglichst wenig Benzol gelöst und mit 0.45 g (4 mmol) Methylfluorosulfonat versetzt. Nach kurzer Zeit beginnt die Kristallisation des quartären Aziridiniumsalzes. Nach 5 h wird abgesaugt und mit Benzol gewaschen. Es kann gegebenenfalls aus Methylacetat umkristallisiert werden. Man isoliert 0.5 g (90 %) farblose Kristalle, die sich beim Erhitzen zersetzen und auch bei 20°C unbeständig sind.

$[C_{10}H_{18}N_3]^+SO_3F^-$ (279.3) Ber. C 43.00 H 6.50 N 15.04
 Gef. C 42.73 H 6.40 N 15.23

IR (KBr): 3070, 2960, 2920 (CH), 1455, 1396, 1280, 1093, 1067, 993, 897, 720, 579 cm^{-1} .

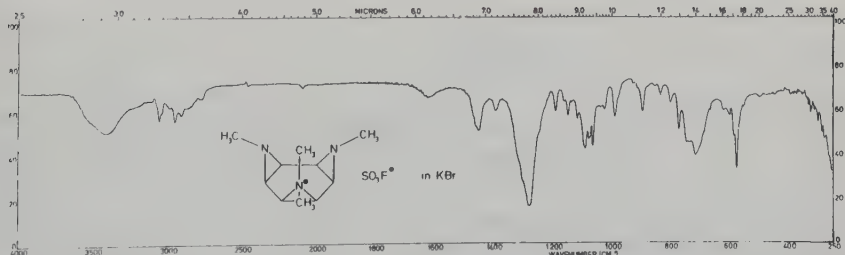


Abb. 124: IR-Spektrum von 167

250 MHz ^1H -NMR: τ = 6.38 (m, 2,4-H), 6.58 (s, 3s-CH₃), 6.78 (s, 3a-CH₃), 7.58 (s, 6,9-CH₃), 7.85 (mc, 1,5-H), 8.07 (mc,

7,8-H); $J_{1,2} + J_{2,5} \approx 6$ Hz, $J_{1,8} + J_{1,5} \approx 6$ Hz.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\tau = 55.9$ (3a- CH_3), 46.8 (6,9- CH_3), 43.7 (C-2,4), 42.2 (3s- CH_3), 33.4 (C-7,8), 29.9 (C-1,5).

1,4,7-Tri-methansulfonyl-1H-4,7-dihydro-1,4,7-triazonin (168r)

357 mg (1 mmol) Tri-N-methansulfonyl-cis-benzoltriamin 12r und 1.4 g Dimethylsulfon werden in einer kleinen Ampulle unter Stickstoff abgeschmolzen und anschließend 10 min. auf 200°C erhitzt. Die erkaltete Ampulle wird zerschlagen, die erstarrte Masse mit kaltem Wasser aufgenommen, der unlösliche Anteil abgesaugt und nach Trocknen aus Aceton umkristallisiert. Man erhält 3.4 g (95%) farblose Prismen, Schmp. ca. 210°C (Zers.).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$ (357.4) Ber. C 30.24 H 4.23 N 11.76 S 26.91
Gef. C 30.05 H 4.04 N 11.88 S 26.83

IR (KBr): 3096, 3073, 3020, 2985, 2931 (CH), 1645 (C=C), 1406, 1373, 1359, 1344, 1305, 1268, 1175, 1158, 1135, 1055, 1017, 965, 910, 770, 756, 720, 605, 590, 560, 536, 522 cm^{-1} .

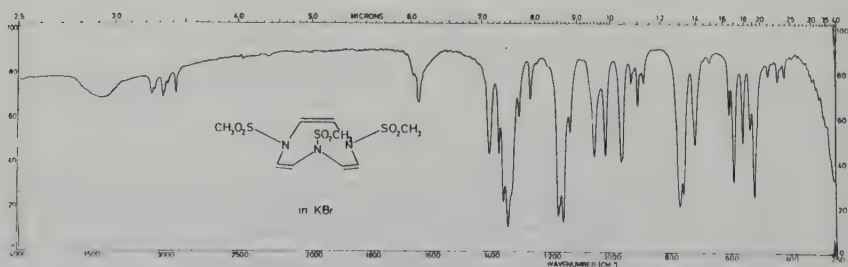


Abb. 125: IR-Spektrum von 168r

^1H -NMR (CD_3CN): $\tau = 4.06$ (s, 2,3,5,6,8,9-H), 6.97 (s, 3 CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\tau = 119.4$ (C-2,3,5,6,8,9), 38.1 (CH_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 244 nm (3.42).

1,4,7-Trimethyl-1H-4,7-dihydro-1,4,7-triazonin (168q)

Eine Lösung von 50 mg (0.3 mmol) N,N',N''-Trimethyl-cis-benzol-triimin 12q in 0.3 ml $\text{D}_6\text{-Benzol}$ ($\text{D}_8\text{-Toluol}$) mit Zusatz von etwas 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin als Stabilisator wird im NMR-Röhrchen mit angesetztem Schliff mit Reinststickstoff entgast und unter Reinststickstoff abgeschmolzen. Nach 10 min. Erhitzen auf 90°C können die NMR-Spektren aufgenommen werden. Wegen extremer Luftempfindlichkeit von 168q gelang keine weiterreichende Charakterisierung.

Die Substanz bildet zwar mit sym-Trinitrobenzol feste, blutrote Komplexe, die jedoch offensichtlich ebenfalls keine zur Charakterisierung ausreichende Beständigkeit aufweisen. Durch Gasphasenpyrolyse unter Reinststickstoff ($350^\circ\text{C}/1.8$ Torr) läßt sich 168q auch als gelbliches Öl, Schmp. $0 - 10^\circ\text{C}$ erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 5.29$ (s, 2,3,5,6,8,9-H), 6.92 (s, 3 CH_3);
($\text{D}_6\text{-Benzol}$): $\tau = 5.08$ (s, 2,3,5,6,8,9-H), 7.54 (s, 3 CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_8\text{-Toluol}$): $\delta = 123.3$ (C-2,3,5,6,8,9), 43.4 (CH_3), bis -72°C unverändert.

PE: eV = 6.95, 7.22, 8.55, 9.60, 10.40, 10.95, 12.03, 12.6-13.3.

1,4-Dihydro-1,4-dimethyl-pyrrolo[3,2-b]pyrrol (171)

495 mg (3 mmol) N,N',N''-Trimethyl-cis-benzoltriimin 12g werden in 5 ml über bas. Aluminiumoxid gereinigtem Cumol gelöst und nach Zusatz von 20 mg 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin im schwachen Reinststickstoffstrom 90 min. unter Rückfluß erhitzt; es wird anschließend bei -30°C über eine kleine Säule mit Kieselgel gegeben (nicht auf trockenes Kieselgel auftragen) und möglichst rasch mit Pentan zunächst das gesamte Cumol eluiert. Danach wird mit Methylenchlorid rasch 171 eluiert, das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen und der Rückstand sublimiert ($60^{\circ}\text{C}/10$ Torr). Man erhält 120 - 160 mg (30 - 40 %) farblose Nadeln, Schmp. 110°C , an der Luft, vor allem in Lösung, rasche Verfärbung nach grün-blau.



(134.2)

Ber. C 71.61 H 7.51 N 20.88

Gef. C 72.08 H 7.54 N 21.21

MS (70 eV): $m/e = 134$ (100 %, M^+), 119 (48 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 93, 67, 66, 65, 42, 29.

IR (KBr): 3091, 2924, 2860, 1607, 1500, 1413, 1348, 1275, 1083, 1005, 690, 670, 565, 551 cm^{-1} .

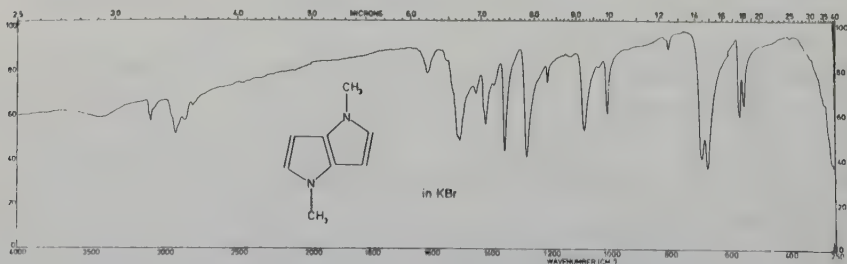


Abb. 128: IR-Spektrum von 171

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\tau = 3.65$ (d, $J_{2,3} = J_{5,6} = 2.6$, 2,5-H), 4.30

(d, 3,6-H), 6.40 (s, 2 CH₃).

¹³C-NMR (CCl₄): τ = 129.6 (C-3a,6a), 123.8 (C-2,5), 89.0 (C-3,6), 34.4 (CH₃).

UV (Cyclohexan)(Abb. 64): λ_{max} (log ε) = 269 (sh), 259 (4.24), 254 nm (sh).

Pyrrolyse des Aziridiniumsalzes 167 in Lösung

Eine Lösung von 56 mg (0.2 mmol) des Aziridiniumsalzes 167 in 0.3 ml Deuteriochloroform wird im NMR-Röhrchen mit Reinststickstoff entgast, unter Reinststickstoff abgeschmolzen, 2 h auf 80°C erhitzt und anschließend das ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen. Es kann durch NMR-Vergleich mit einer authentischen Probe unter den größtenteils polymeren Prokukten (an der Wand des Röhrchens haftet eine schwarze, teerartige Masse) auch N-Methylpyrrol nachgewiesen werden.

1,4-Dihydro-1,4-dimethyl-1,4-diazocin (196q)

0.755 g (5 mmol) N,N'-Dimethyl-cis-benzoltriimin 164 werden in 4 ml absol. Chloroform gelöst, mit 1.8 g (16 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan und unter Rühren bei -60°C mit 0.9 g (7.7 mmol) Nitrosyltetrafluoroborat versetzt. Es wird 1 h bei -40°C gerührt, 0.13 g (3 mmol) Aziridin zugegeben, unter Rühren langsam auf 20°C erwärmt, 30 min. belassen und anschließend in CH₂Cl₂ rasch bei -30°C über eine kleine Säule mit ca. 40 g Kieselgel gereinigt (keinesfalls über trockenes Kieselgel chromatographieren). Das Lösungsmittel wird i.Vak. vorsichtig abgezogen und der Rückstand destilliert (30°C/0.01 Torr). Man gewinnt

ca. 0.4 - 0.5 g (59 - 74 %) gelbes, vermutlich etwas luftempfindliches Öl, das mit sym-Trinitrobenzol einen festen, dunkelroten Komplex bildet (Schmp. 191°C), der für die analytische Charakterisierung herangezogen wurde.

$C_8H_{12}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_6$ (349.3) Ber. C 48.14 H 4.33 N 20.05
Gef. C 48.13 H 4.31 N 20.22

MS (70 eV): $m/e = 136$ (51 %, M^+), 94 (100 %, $M^+ - CH_3NCH$), 42 (56 %, CH_3NCH^+).

IR (CCl_4): 3048, 2981 (CH), 2682, 2407, 2303, 1676 (C=C), 1620, 1604, 1440, 1420, 1260, 1176, 982, 895, 692 cm^{-1} .

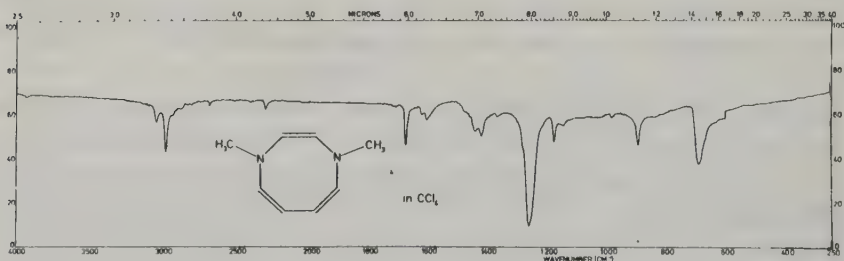


Abb. 127: IR-Spektrum von 196q

^1H -NMR ($CDCl_3$): $\tau = 3.51$ (dd, $J_{5,6} = 10.5$ Hz, $J_{5,7} = -0.3$ Hz, $J_{5,8} = 0$ Hz, 5,8-H), 4.15 (t, 2,3-H), 4.36 (dd, $J_{6,7} = 10.5$ Hz, 6,7-H), 6.08 (s, 2 CH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 117.1$ (C-5,8), 102.5 (C-2,3), 91.8 (C-6,7), 51.6 (CH_3).

UV (Cyclohexan) (s. Abb. 68): λ_{max} (log ϵ) = 276 (3.99), 217 nm (4.53).

UV von 199 (CH_3CN): λ_{max} (log ϵ) = 488 nm (3.0).

Kernresonanzspektroskopisch ließen sich N,N'-Dimethyl-N''-nitroso-

cis-benzoltriimin 198

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 6.7$ (mc, 1,8-H), 7.50 (s, 2 CH_3), 8.08 (mc, 2,4,5,7-H).

bei -40°C (vor der Zugabe von Aziridin) und N,N'-Dimethyl-cis-benzoldiimin 197

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 3.69$ (t, 5,6-H), 7.51 (s, 2 CH_3), 7.94 (mc, 1,2-H), 8.23 (mc, 4,7-H).

bei -10°C (nach Beendigung der Gasentwicklung) als Zwischenstufen nachweisen.

(1 α ,2 α ,4 α ,5 β ,7 β ,8 α)-Tetracyclo[6.1.0.0^{2,4} 0^{5,7}]nonan-1,2-dicarbon säuredimethylester (209)

(1 α ,2 β ,4 β ,7 α)-6-Methyl-tricyclo[5.1.0.0^{2,4}]oct-5-en-4,5-dicarbon säuredimethylester (210)

(1 α ,2 β ,4 β ,7 α)-Tricyclo[5.1.0.0^{2,4}]oct-5-en-4,5-dicarbon säuredimethylester (211)

Das nach Addition von Diazomethan an Cycloheptatrien-4,5-dicarbon säuredimethylester, Bestrahlung des entstandenen Pyrazolingemisches und chromatographischer Reinigung des Photolyseproduktes isolierte Rohprodukt (82) wurde in Aceton gelöst, mit wenig Kaliumpermanganat 15 min. bei 20°C gerührt (zur Entfernung von olefinischen Produkten), das Lösungsmittel i.Vak. vorsichtig abgezogen, mit Ether aufgenommen und mit überschüss. wäßr. Natriumdisulfitlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet, weitgehend eingeeengt und durch PGC getrennt (s.u.). Die einzelnen Fraktionen wurden in Methanol mit Kaliumhydroxid verseift, nach Abziehen des Lösungsmittels mit Wasser aufgenommen, mit Aktivkohle gereinigt, mit Schwefelsäure eben angesäuert und mehrmals mit reinem Ether extrahiert. Die Etherlösungen wurden mit überschüss. Diazomethan versetzt und i.Vak.

zur Trockne eingengt.

10 % SE 30 auf Chromo-
sorb W (60/80) 200°C

Carbowax auf Chromo-
sorb (45/60) 230°C

Retentionszeit in min.

<u>209</u>	14.6	23.2
<u>210</u>	13.0	19.4
<u>211</u>	11.2	20.9

(1 α ,2 α ,4 α ,5 β ,7 β ,8 α)-Tetracyclo[6.1.0.0^{2,4}0^{5,7}]nonan-1,2-di-
carbonsäuredimethylester (209)

etwa 35 % des Rohproduktes, farbloses Öl.

MS (70 eV): m/e = 236 (M⁺), Probe war jedoch mit etwas 210,
wahrscheinlich auch mit 211 verunreinigt.

IR (Film): 2976, 2920 (CH), 2821, 1732 (C=O), 1439, 1399, 1353,
1330, 1263, 1220, 1195, 1157, 1147, 1134, 1109, 1092, 1047,
1031, 988, 974, 952, 922, 908, 899, 873, 853, 842, 778,
757, 722, 657 cm⁻¹.

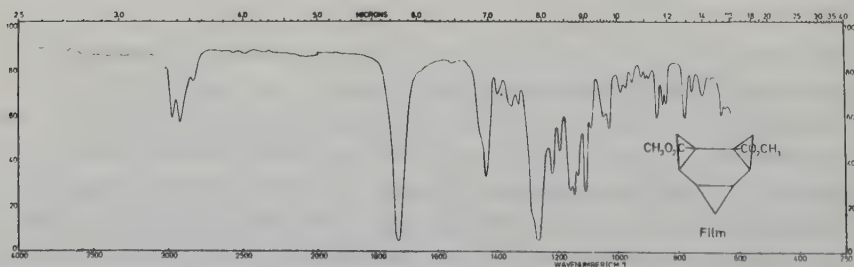


Abb. 128 : IR-Spektrum von 209

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 6.35 (s, 2 CH₃), 8.44 (dd, J_{3a,3s} = J_{9a,9s} =
4.9 Hz, J_{3a,4} = J_{8,9a} = 8.8 Hz, 3a,9a-H), 8.77 (dd, J_{4,5} =
J_{7,8} $\approx$ 0.7 Hz, 4,8-H), 8.94 (dd, J_{5,6a} = J_{6a,7} = 8.1 Hz,

$J_{5,6s} = J_{6s,7} = 5.4$ Hz, 5,7-H), 9.20 (mc, $J_{6a,6s} = 4.1$ Hz, 6a-H), 9.44 (dd, $J_{3s,4} = J_{8,9s} = 6.1$ Hz, 3s,9s-H), 9.79 (mc, 6s-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 173.9$ (C=O), 52.0 (CH_3), 24.8 (C-1,2), 19.1 (C-4,8), 17.5 (C-3,9), 10.9 (C-6), 10.8 (C-5,7).

UV (Cyclohexan): Endabsorption 230 nm.

(1 α ,2 β ,4 β ,7 α)-6-Methyl-tricyclo[5.1.0.0^{2,4}]oct-5-en-4,5-di-carbonsäuredimethylester (210)

etwa 50 % des Rohproduktes, farbloses Öl.

MS (70 eV): $m/e = 236$ (M^+), Probe war jedoch mit etwas 209, wahrscheinlich auch mit 211 verunreinigt.

IR (Film): 2985, 2933 (CH), 1727 (C=O), 1643 (C=C), 1439, 1392, 1343, 1282, 1245, 1224, 1198, 1165, 1107, 1061, 980, 953, 930, 907, 889, 867, 851, 810, 774, 739, 709 cm^{-1} .

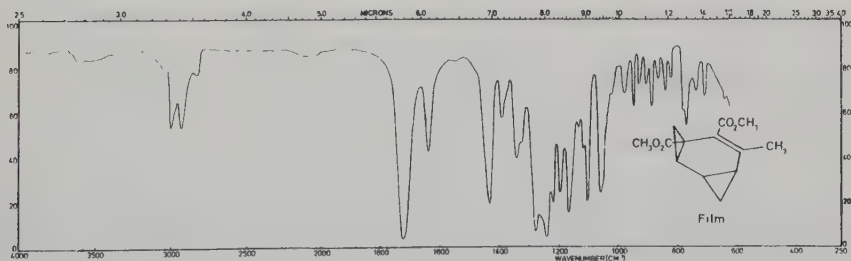


Abb. 129 : IR-Spektrum von 210

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): $\tau = 6.51$ (s, CH_3), 6.65 (s, CH_3), 7.85 (s, CH_3), 7.94 (dd, $J_{3a,3s} = 3.1$ Hz, 3a-H), 8.13 (mc, $J_{2,3a} = 8.8$ Hz, $J_{2,3s} = 6.4$ Hz, 2-H), 8.75 (mc, $J_{1,2} = 1.1$ Hz, 1-H),

9.03 (dd, 3s-H), 9.18 (mc, $J_{8a,8s} = -3.6$ Hz, $J_{1,8a} = 8.3$ Hz, 8a-H), 9.32 (mc, $J_{7,8a} = 8.7$ Hz, $J_{7,8s} = 4.8$ Hz, $J_{1,7} = 7.8$ Hz, 7-H), 9.47 (mc, $J_{1,8s} = 5.3$ Hz, 8s-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 174.4$ (C=O), 168.6 (C=O), 146.3 (C-6), 119.8 (C-5), 52.0 (OCH_3), 51.1 (OCH_3), 26.9 (CH_3), 21.4, 20.1, 18.8, 17.7.

UV (Cyclohexan): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 245 nm (3.82).

(1 α ,2 β ,4 β ,7 α)-Tricyclo[5.1.0.0^{2,4}]oct-5-en-4,5-dicarbonsäure-
dimethylester (211)

etwa 15 % des Rohproduktes, farbloses Öl.

MS (70 eV): $m/e = 222$ (M^+), Probe war jedoch mit etwas 209 und/oder 210 verunreinigt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 3.14$ (d, $J_{6,7} = 3.8$ Hz, 6-H), 6.55 (CH_3), 6.65 (CH_3), 7.93 (dd, $J_{3a,3s} = 3.6$ Hz, 3a-H), 8.23 (mc, $J_{2,3a} = 9.0$ Hz, $J_{2,3s} = 6.5$ Hz, 2-H), 8.89 (mc, $J_{1,2} = 0.5$ Hz, 1-H), 9.12 (dd, 3s-H), 9.2 - 9.5 (m, 7,8a,8s-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138.1$ (C-6), 51.6 (CH_3), 51.1 (CH_3), 27.0, 26.6, 21.3, 17.4, 12.2.

6. Literaturverzeichnis

- 1) S.Winstein, Quart.Rev.(London 23, 141 (1969); L.A.Paquette, Angew.Chem. 90, 114 (1978).
- 2) R.C.Haddon, Tetrahedron Lett. 1974, 2797.
- 3) G.A.Olah, J.S.Staral und G.Liang, J.Amer.Chem.Soc. 96, 6233 (1974); G.A.Olah, J.S.Staral, R.J.Spear und G.Liang, ibid. 97, 5489 (1975).
- 4) S.Winstein, J.Sonnenberg und L.de Vries, J.Amer.Chem.Soc. 81, 6523 (1959); S.Winstein, ibid. 81, 6524 (1959); S.Masamune, M.Sakai, A.V.Kemp-Jones und T.Nakashima, Can.J.Chem. 52, 855 (1974).
- 5) J.M.Brown und J.L.Occolowitz, J.C.S.Chem.Comm. 1965, 376; J.M.Brown, ibid. 1967, 638; S.Winstein, M.Ogliaruso, M.Sakai und J.M.Nicholson, J.Amer.Chem.Soc. 89, 3656 (1967); J.M.Brown und J.L.Occolowitz, J.Chem.Soc.B 1968, 411; J.M.Brown und E.N.Cain, J.Amer.Chem.Soc. 92, 3821 (1970).
- 6) M.Ogliaruso, R.Rieke und S.Winstein, J.Amer.Chem.Soc. 88, 4731 (1966); M.Ogliaruso und S.Winstein, ibid. 89, 5290 (1967); S.V.Ley und L.A.Paquette, ibid. 96, 6670 (1974); M.Barfield, R.B.Bates, W.A.Beavers, I.R.Blacksburg, S.Brenner, B.I.Mayall und C.S.McCulloch, ibid. 97, 900 (1975); L.A.Paquette, S.V.Ley, S.G.Traynor, J.T.Martin und J.M.Geckle, ibid. 98, 8162 (1976).
- 7) H.W.Whitlock, Jr. und P.F.Schatz, J.Amer.Chem.Soc. 93, 3837 (1971).
- 8) J.L.v.Rosenberg, J.E.Mahler und R.Pettit, J.Amer.Chem.Soc. 84, 2842 (1962); C.E.Keller und R.Pettit, ibid. 88, 604 (1966); S.Winstein, C.G.Kreiter und J.I.Brauman, ibid. 88, 2047 (1966); P.Warner, D.L.Harris, C.H.Bradley und S.Winstein, Tetrahedron Lett. 1970, 4013; J.A.Berson und J.A.Jenkins, J.Amer.Chem.Soc. 94, 8907 (1972); R.C.Haddon, Tetrahedron Lett. 1975, 863.

- 9) W.L.Jorgensen, J.Amer.Chem.Soc. 98, 6784 (1976).
- 10) P.Warner und S.Winstein, J.Amer.Chem.Soc. 93, 1284 (1971);
L.A.Paquette, M.J.Broadhurst, P.Warner, G.A.Olah und G.Liang,
ibid. 95, 3386 (1973).
- 11) P.Hildenbrand und G.Schröder, Tetrahedron Lett. 1976, 2001;
L.A.Paquette, P.B.Lavrik und R.H.Summerville, J.Org.Chem. 42,
2659 (1977).
- 12) G.Maier, Angew.Chem. 79, 446 (1967); H.Prinzbach, H.Babsch,
H.Fritz und P.Hug, Tetrahedron Lett. 1977, 1355.
- 13) H.Prinzbach, D.Stusche, M.Breuninger und J.Markert, Chem.Ber.
109, 2823 (1976), dort zit. Lit.
- 14) H.Prinzbach, D.Stusche, J.Markert und H.H.Limbach, Chem.Ber.
109, 3505 (1976), dort zit. Lit.
- 15) W.Grimme und W.v.E.Doering, Chem.Ber. 106, 1765 (1973);
K.Heger und W.Grimme, Angew.Chem. 88, 62 (1976).
- 16) D.Stusche, M.Breuninger und H.Prinzbach, Helv.Chim.Acta 55,
2359 (1972).
- 17) S.Masamune, R.T.Seidner, H.Zenda, M.Wiesel, N.Nakatsuka und
G.Bigam, J.Amer.Chem.Soc. 90, 5286 (1968); W.v.Philipsborn,
J.Altman, E.Babad, J.J.Bloomfield, D.Ginsburg und M.B.Rubin,
Helv.Chim.Acta 53, 725 (1970); G.Kaupp und K.Rösch, Angew.
Chem. 88, 185 (1976); R.D.Miller und D.L.Dolce, Tetrahedron
Lett. 1977, 3329.
- 18) H.-J.Altenbach und E.Vogel, Angew.Chem. 84, 985 (1972).
- 19) W.v.E.Doering und W.R.Roth, Tetrahedron 19, 715 (1963);
G.Schröder, Angew.Chem. 75, 722 (1963); G.Schröder, Chem.Ber.
97, 3140 (1964); W.v.E.Doering, B.M.Ferrier, E.T.Fossel, J.H.
Hartenstein, M.Jones, Jr., G.Klumpp, R.M.Rubin und M.Saunders,
Tetrahedron 23, 3943 (1967); H.Klein, W.Kursawa und W.Grimme,
Angew.Chem. 85, 624 (1973), dort zit. Lit.; W.H.Rastetter,
J.Amer.Chem.Soc. 97, 210 (1975); H.Kessler und W.Ott, ibid.
98, 5014 (1976); W.H.Rastetter, ibid. 98, 6350 (1976); D.D.

- Haas und W.H.Rastetter, *ibid.* 98, 6353 (1976); R.Askani, R.Kirsten und B.Dugall, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3891, dort zit. Lit.
- 20) H.Klein und W.Grimme, *Angew.Chem.* 86, 742 (1974).
- 21) H.Prinzbach und D.Stusche, *Helv.Chim.Acta* 54, 755 (1971); " σ -Trishomobenzol-Verbindungen" in *Nachr.Chem.und Techn.* 20, 188 (1972).
- 22) A.de Meijere, D.Kaufmann und O.Schallner, *Angew.Chem.* 83, 404 (1971).
- 23) E.Vogel, H.-J.Altенbach und C.-D.Sommerfeld, *Angew.Chem.* 84, 986 (1972).
- 24) W.Spielmann, H.-H.Fick, L.-U.Meyer und A.de Meijere, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4057.
- 25) H.Prinzbach, W.Eberbach und G.Philippossian, *Angew.Chem.* 80, 910 (1968); R.S.H.Liu, *Tetrahedron Lett.* 1969, 1409; H.Prinzbach, H.Fritz, H.Hagemann, D.Hunkler, Sh.Kagabu und G.Philippossian, *Chem.Ber.* 107, 1971 (1974).
- 26) H.Prinzbach, M.Klaus und W.Mayer, *Angew.Chem.* 81, 902 (1969); D.Kaufmann und A.de Meijere, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3831; A.de Meijere, D.Kaufmann und O.Schallner, *ibid.* 1974, 3835; Sh.Kagabu und H.Prinzbach, *ibid.* 1975, 29.
- 27) H.Prinzbach und D.Stusche, *Angew.Chem.* 82, 836 (1970).
- 28) H.Prinzbach, D.Stusche und R.Kitzing, *Angew.Chem.* 82, 393 (1970).
- 29) D.M.Jerina, J.W.Daly, B.Witkop, P.Zaltzman-Nirenberg und S.Udenfriend, *J.Amer.Chem.Soc.* 90, 6525 (1968); D.M.Jerina J.W.Daly und B.Witkop, *J.Amer.Chem.Soc.* 90, 6523 (1968); D.M.Jerina und J.W.Daly, *Science* 185, 573 (1974).
- 30) D.B.Borders und J.E.Lancaster, *J.Org.Chem.* 39, 435 (1974).
- 31) A.Ichihara, M.Kobayashi, K.Oda und S.Sakamura, *Tetrahedron Lett.* 1974, 4235.

- 32) J.Singh, K.L.Dhar und C.K.Atal, Tetrahedron 26, 4403 (1970).
- 33) S.M.Kupchan, R.J.Hemingway und R.M.Smith, J.Org.Chem. 34, 3898 (1969); P.Coggon, A.T.McPhail und G.A.Sim, J.Chem.Soc. B 1969, 534; K.Oda, A.Ichihara und S.Sakamura, Tetrahedron Lett. 1975, 3187; M.Matsumoto, S.Dobashi und K.Kuroda, ibid. 1977, 3361.
- 34) H.Prinzbach und D.Forster, unveröffentlichte Ergebnisse; s.a. St.G.Davies und G.H.Whiteham, J.C.S.Perkin I 1972, 1346.
- 35) M.Tiffeneau und B.Tchoubar, C.R.Acad.Sci.Paris 212, 581 (1941).
- 36) H.Grimm und H.Schnell, DMP 1615782, c.1958 12246.
- 37) L.J.Altman und R.C.Baldwin, Tetrahedron Lett. 1972, 981.
- 38) K.Ziegler, A.Späth, E.Schaaf, W.Schumann und E.Winkelmann, Liebigs Ann.Chem. 551, 80 (1942).
- 39) W.C.Danen, J.Amer.Chem.Soc. 94, 4835 (1972).
- 40) G.E.Heasley, V.L.Heasley, St.L.Manatt, H.A.Day, R.V.Hodges, P.A.Kroon, D.A.Redfield, Tr.L.Rold und D.E.Williamson, J.Org. Chem. 38, 4109 (1973).
- 41) R.W.Gleason und J.T.Snow, J.Org.Chem. 34, 1963 (1969).
- 42) K.Tori, T.Komeno und T.Nakagawa, J.Org.Chem. 29, 1136 (1964).
- 43) M.Karplus, J.Amer.Chem.Soc. 85, 2870 (1963); M.Karplus, J.Chem. Phys. 30, 11 (1959).
- 44) Handbook of Chemistry and Physics, 51 ed., The Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio 1970, s. D 120.
- 45) W.Littke und U.Drück, Angew.Chem. 86, 557 (1974).
- 46) W.McFarlane, Quart.Rev.(London) 23, 187 (1969); J.N.Shoolery, J.Chem.Phys. 31, 1427 (1959); D.M.Grant und W.M.Litchman, J. Amer.Chem.Soc. 87, 3994 (1965).
- 47) E.Heilbronner, persönliche Mitteilung.
- 48) R.Keller, Dissertation Freiburg 1978.
- 49) C.A. 50, 7129 g.

- 50) C.J.Pedersen, J.Amer.Chem.Soc. 89, 7017 (1967); C.J.Pedersen und H.K.Frensdorff, Angew.Chem. 84, 16 (1972).
- 51) L.A.R.Pioda, H.A.Wachter, R.E.Dohner und W.Simon, Helv.Chim. Acta 50, 1373 (1967); H.-K.Wipf, L.A.R.Pioda, Z.Stefanac und W.Simon, ibid. 51, 377 (1968).
- 52) B.Dietrich, J.M.Lehn, und J.P.Sauvage, Tetrahedron Lett. 1969, 2885, 2889.
- 53) E.Graf und J.M.Lehn, J.Amer.Chem.Soc. 97, 5022 (1975).
- 54) P.R.Mallinson und M.R.Truter, J.C.S.Perkin II 1972, 1818.
- 55) J.Le Brumant, M.Selim und G.Martin, C.R.Acad.Sci.Ser.B 276, 335 (1973).
- 56) S.Ahrland, Structure and Bonding 5, 118 (1968).
- 57) F.Vögtle und H.Sieger, Angew.Chem. 89, 410 (1977).
- 58) D.S.Gill, J.P.Singla, R.C.Paul und S.P.Narula, J.C.S.Dalton 1972, 522.
- 59) R.M.Noyes, J.Amer.Chem.Soc. 84, 513 (1962).
- 60) C.Krüger, Privatmitteilung; O.Schweikert, Dissertation in Vorbereitung.
- 61) D.E.Fenton et.al., Abstracts for meetings of the Chemical Society, Sept. 1972.
- 62) A.J.Layton, R.S.Nyholm, A.K.Banerjee, D.E.Fenton, C.N.Lestas und M.R.Truter, J.Chem.Soc.A 1970, 1894; M.A.Bush und M.R.Truter, ibid. 1971, 745; D.L.Hughes, J.C.S.Dalton 1973, 2347; N.S.Poonia, V.W.Bhagwat und S.K.Sarad, Inorg.Nucl.Chem.Lett. 13, 227 (1977).
- 63) R.D.Burbank und H.T.Evans, Jr., Acta Crystallogr. 1, 330 (1948).
- 64) B.Metz, D.Moras und R.Weiss, J.Amer.Chem.Soc. 93, 1806 (1971).
- 65) S.Scavnicar und B.Prodic, Acta Crystallogr. 18, 698 (1965).
- 66) A.Zalkin, J.D.Forrester und D.H.Templeton, J.Chem.Phys. 39, 2881 (1963).

- 67) N.K.Anand, R.C.Cookson, B.Halton und I.D.R.Stevens, J.Amer. Chem.Soc. 88, 370 (1966).
- 68) H.Prinzbach, V.Wessely und H.Fritz, Tetrahedron Lett. 1976, 2765.
- 69) G.Borgen, J.Dale, F.A.L.Anet und J.Krane, J.C.S.Chem.Comm. 1974, 243.
- 70) J.B.Hendrickson, J.Amer.Chem.Soc. 86, 4854 (1964).
- 71) Ph.Radlick und S.Winstein, J.Amer.Chem.Soc. 85, 344 (1963).
- 72) R.S.Boikess und S.Winstein, J.Amer.Chem.Soc. 85, 343 (1963).
- 73) F.A.L.Anet und G.E.Schenck, J.Amer.Chem.Soc. 93, 556 (1971).
- 74) I.L.Karle, J.Chem.Phys. 20, 65 (1952); O.Bastiansen, L.Hedberg und K.Hedberg, ibid. 27, 1311 (1957); I.J.Lawrenson und F.A.Rushworth, Nature (London) 182, 391 (1958).
- 75) K.G.Untch und R.J.Kurland, J.Amer.Chem.Soc. 85, 346 (1963).
- 76) Jun-ichi Aihara, J.Amer.Chem.Soc. 98, 2750 (1976).
- 77) L.W.Pickett und E.Sheffield, J.Amer.Chem.Soc. 68, 216 (1946).
- 78) J.Y.Beach, J.Chem.Phys. 9, 54 (1941).
- 79) D.E.Penny, J.C.S.Perkin II 1976, 36.
- 80) D.Hunkler, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 81) S.W.Benson, "Thermochemical Kinetics", J.Wiley & Sons, New York, 1968.
- 82) R.Schwesinger, Diplomarbeit Freiburg 1971.
- 83) M.C.Flowers und R.M.Parker, J.Chem.Soc.B 1971, 1980.
- 84) H.E.O'Neal und S.W.Benson, J.Phys.Chem. 72, 1866 (1968).
- 85) S.W.Jorgensen und L.Salem, "The Organic Chemist's Book of Orbitals", Academic Press, New York 1973, Abb. S. 154 und 160.
- 86) M.J.S.Dewar, Chem.Brit. 1975, 97; M.J.S.Dewar und S.Kirschner, J.Amer.Chem.Soc. 96, 5244 (1974).
- 87) M.C.Flowers, D.E.Penny und J.C.Pommelet, Internat.J.Chem.Kinet. 5, 353 (1973); M.C.Flowers und D.E.Penny, ibid. 6, 161 (1974).

- 88) M.C.Flowers und D.E.Penny, Internat.J.Chem.Kinet. 5, 469 (1973).
- 89) G.McMullen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 90) R.Huisgen, Angew.Chem. 89, 589 (1977).
- 91) F.A.L.Anet und I.Yavari, Tetrahedron Lett. 1975, 4221.
- 92) R.Gleiter und J.Spanget-Larsen, persönliche Mitteilung.
- 93) H.Herken, D.Maibauer und F.Weygand, Z.Naturforsch. B 12, 598 (1957); Th.Posternak, W.H.Schöpfer, D.Reymond und C.Lark, Helv.Chim.Acta 41, 235 (1958).
- 94) J.E.G.Barnett und D.L.Corina, Biochem.J. 108, 125 (1968); W.R.Sherman, M.A.Stewart und M.Zinbo, J.Biol.Chem. 244, 5703 (1969).
- 95) M.L.Wolfrom, S.M.Olin und W.J.Polglase, J.Amer.Chem.Soc. 72, 1724 (1950); K.Heyns und H.Paulsen, Chem.Ber. 89, 1152 (1956).
- 96) T.Suami und S.Ogawa, Bull.Chem.Soc.Jpn. 38, 2026 (1965).
- 97) N.Kurihara, T.Kurokawa und M.Nakajima, Agr.Biol.Chem. 31, 1166 (1967).
- 98) T.Suami, S.Ogawa, H.Uchino und M.Uchida, Bull.Chem.Soc.Jpn. 46, 3840 (1973).
- 99) S.Ogawa, T.Abe, H.Sano, K.Kotera und T.Suami, Bull.Chem.Soc. Jpn. 40, 2405 (1967).
- 100) F.W.Lichtenthaler, H.Leinert und T.Suami, Chem.Ber. 100, 2383 (1967).
- 101) M.Nakajima, N.Kurihara, A.Hasegawa und T.Kurokawa, Liebigs Ann.Chem. 689, 243 (1965).
- 102) T.Suami und S.Ogawa, Bull.Chem.Soc.Jpn. 40, 1295 (1967); T. Suami, S.Ogawa, Y.Naito und H.Sano, J.Org.Chem. 33, 2831 (1968); T.Suami und H.Sano, Tetrahedron Lett. 1968, 2655.
- 103) T.Suami, S.Ogawa und H.Sano, Bull.Chem.Soc.Jpn. 43, 1843 (1970).
- 104) M.Nakajima, A.Hasegawa und N.Kurihara, Liebigs Ann.Chem.

689, 235 (1965).

- 105) M.Nakajima, A.Hasegawa und N.Kurihara, Tetrahedron Lett. 1964, 967; T.Suami, S.Ogawa und H.Sano, *ibid.* 1967, 2671; D.Dijkstra, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 87, 161 (1968); T.Suami, F.W.Lichtenthaler, S.Ogawa, Y.Nakashima und H.Sano, Bull. Chem.Soc.Jpn. 41, 1014 (1968); A.Hasegawa und H.Z.Sable, Tetrahedron 25, 3567 (1969).
- 106) L.Anderson und H.A.Lardy, J.Amer.Chem.Soc. 72, 3141 (1950); W.L.Wolfrom, J.Radell, R.M.Husband und G.E.McCasland, *ibid.* 79, 160 (1957); F.W.Lichtenthaler, Chem.Ber. 94, 3071 (1961); (1961); M.Nakajima, N.Kurihara und A.Hasegawa, *ibid.* 95, 141 (1962); T.Suami, F.W.Lichtenthaler und S.Ogawa, Bull. Chem.Soc.Jpn. 39, 170 (1966); V.D.Guser, T.K.Mitrofanova, O. N.Tolkacher und R.P.Evstigneeva, Bioorg.Khim. 1975, 898.
- 107) M.Nakajima, A.Hasegawa und N.Kurihara, Chem.Ber. 95, 2708 (1962).
- 108) J.B.Patrick, R.P.Williams, C.W.Waller und B.L.Hutchings, J. Amer.Chem.Soc. 78, 2652 (1956); G.R.Allen, Jr., *ibid.* 78, 5691 (1956).
- 109) S.Umezawa, T.Tsuchiya, T.Yamasaki, H.Sano und Y.Takahashi, J.Amer.Chem.Soc. 96, 920 (1974).
- 110) H.Umezawa, Advan.Carbohyd.Chem. 30, 183 (1974).
- 111) J.Cleophax, St.D.Gero, J.Leboul, M.Akhtar, J.E.G.Barnett und C.J.Pearce, J.Amer.Chem.Soc. 98, 7110 (1976); S.Ogawa, Y.Funaki, K.Iwata und T.Suami, Bull.Chem.Soc.Jpn. 49, 1975 (1976); T.Suami, Sh.Nishiyama, Y.Ishikawa und Sh.Katsura, Carbohydr. Res. 53, 239 (1977).
- 112) H.Prinzbach, C.Kaiser und H.Fritz, Angew.Chem. 87, 249 (1975).
- 113) Sh.Kagabu, Dissertation Freiburg 1975.
- 114) H.Prinzbach und H.-W.Schneider, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 115) L.Knothe und H.Prinzbach, Tetrahedron Lett. 1975, 1319.
- 116) C.Kaiser, Dissertation in Vorbereitung.

- 117) A.Fürst und P.A.Plattner, Congr.Pure Appl.Chem., New York, 1951, s.405.
- 118) M.Nakajima, I.Tomida, N.Kurihara und S.Takei, Chem.Ber. 92, 173 (1959).
- 119) DL-chiro-Inosit ist neben muco-Inosit aus myo-Inosit-hexaacetat durch Isomerisierung und Deacetylisierung zugänglich: H.Paulsen und H.Höhne, Chem.Ber. 105, 3445 (1972).
- 120) T.Suami, S.Ogawa und S.Oki, Chem.Lett. 1973, 901.
- 121) H.Paulsen und K.Eberstein, Chem.Ber. 109, 3891 (1976).
- 122) Th.Posternak, D.Reymond und W.Haerdi, Helv.Chim.Acta 38, 191 (1955); S.J.Angyal, D.J.McHugh und P.T.Gilham, J.Chem.Soc. 1957, 1432.
- 123) Sh.Kagabu und H.Prinzbach, Angew.Chem. 87, 248 (1975).
- 124) H.Fritz, Ciba-Geigy, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 125) W.D.Closson und H.B.Gray, J.Amer.Chem.Soc. 85, 290 (1963).
- 126) B.C.Hesse, Amer.Chem.J. 18, 723 (1896).
- 127) P.Böhm, Dissertation in Vorbereitung.
- 128) H.Vera-Rivera, Diplomarbeit Freiburg 1976.
- 129) S.J.Angyal und T.S.Stewart, Austr.J.Chem. 20, 2117 (1967).
- 130) J.van Alphen, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 43, 52 (1924); A.Michaelis und E.Hadanck, Ber.Deut.Chem.Ges. 41, 3285 (1908).
- 131) W.Fritsche, Diplomarbeit Freiburg 1976; W.Fritsche, Dissertation in Vorbereitung.
- 132) H.Prinzbach und H.-W.Schneider, Tetrahedron Lett. 1975, 3073.
- 133) H.Feuer, E.H.White und J.E.Wyman, J.Amer.Chem.Soc. 80, 3790 (1958).
- 134) K.Eichenberger, A.Staechelin und J.Druey, Helv.Chim.Acta 37, 837 (1954).
- 135) A.R.Katritzky und A.J.Waring, J.Chem.Soc. 1964, 1523.

689, 235 (1965).

- 105) M.Nakajima, A.Hasegawa und N.Kurihara, Tetrahedron Lett. 1964, 967; T.Suami, S.Ogawa und H.Sano, *ibid.* 1967, 2671; D.Dijkstra, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 87, 161 (1968); T.Suami, F.W.Lichtenthaler, S.Ogawa, Y.Nakashima und H.Sano, Bull. Chem.Soc.Jpn. 41, 1014 (1968); A.Hasegawa und H.Z.Sable, Tetrahedron 25, 3567 (1969).
- 106) L.Anderson und H.A.Lardy, J.Amer.Chem.Soc. 72, 3141 (1950); W.L.Wolfrom, J.Radell, R.M.Husband und G.E.McCasland, *ibid.* 79, 160 (1957); F.W.Lichtenthaler, Chem.Ber. 94, 3071 (1961); (1961); M.Nakajima, N.Kurihara und A.Hasegawa, *ibid.* 95, 141 (1962); T.Suami, F.W.Lichtenthaler und S.Ogawa, Bull. Chem.Soc.Jpn. 39, 170 (1966); V.D.Guser, T.K.Mitrofanova, O. N.Tolkacher und R.P.Evstigneeva, Bioorg.Khim. 1975, 898.
- 107) M.Nakajima, A.Hasegawa und N.Kurihara, Chem.Ber. 95, 2708 (1962).
- 108) J.B.Patrick, R.P.Williams, C.W.Waller und B.L.Hutchings, J. Amer.Chem.Soc. 78, 2652 (1956); G.R.Allen, Jr., *ibid.* 78, 5691 (1956).
- 109) S.Umezawa, T.Tsuchiya, T.Yamasaki, H.Sano und Y.Takahashi, J.Amer.Chem.Soc. 96, 920 (1974).
- 110) H.Umezawa, Advan.Carbohyd.Chem. 30, 183 (1974).
- 111) J.Cleophas, St.D.Gero, J.Leboul, M.Akhtar, J.E.G.Barnett und C.J.Pearce, J.Amer.Chem.Soc. 98, 7110 (1976); S.Ogawa, Y.Funaki, K.Iwata und T.Suami, Bull.Chem.Soc.Jpn. 49, 1975 (1976); T.Suami, Sh.Nishiyama, Y.Ishikawa und Sh.Katsura, Carbohydr. Res. 53, 239 (1977).
- 112) H.Prinzbach, C.Kaiser und H.Fritz, Angew.Chem. 87, 249 (1975).
- 113) Sh.Kagabu, Dissertation Freiburg 1975.
- 114) H.Prinzbach und H.-W.Schneider, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 115) L.Knothe und H.Prinzbach, Tetrahedron Lett. 1975, 1319.
- 116) C.Kaiser, Dissertation in Vorbereitung.

- 117) A.Fürst und P.A.Plattner, Congr.Pure Appl.Chem., New York, 1951, s.405.
- 118) M.Nakajima, I.Tomida, N.Kurihara und S.Takei, Chem.Ber. 92, 173 (1959).
- 119) DL-chiro-Inosit ist neben muco-Inosit aus myo-Inosit-hexaacetat durch Isomerisierung und Deacetylisierung zugänglich: H.Paulsen und H.Höhne, Chem.Ber. 105, 3445 (1972).
- 120) T.Suami, S.Ogawa und S.Oki, Chem.Lett. 1973, 901.
- 121) H.Paulsen und K.Eberstein, Chem.Ber. 109, 3891 (1976).
- 122) Th.Posternak, D.Reymond und W.Haerdi, Helv.Chim.Acta 38, 191 (1955); S.J.Angyal, D.J.McHugh und P.T.Gilham, J.Chem.Soc. 1957, 1432.
- 123) Sh.Kagabu und H.Prinzbach, Angew.Chem. 87, 248 (1975).
- 124) H.Fritz, Ciba-Geigy, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 125) W.D.Closson und H.B.Gray, J.Amer.Chem.Soc. 85, 290 (1963).
- 126) B.C.Hesse, Amer.Chem.J. 18, 723 (1896).
- 127) P.Böhm, Dissertation in Vorbereitung.
- 128) H.Vera-Rivera, Diplomarbeit Freiburg 1976.
- 129) S.J.Angyal und T.S.Stewart, Austr.J.Chem. 20, 2117 (1967).
- 130) J.van Alphen, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 43, 52 (1924); A.Michaelis und E.Hadanck, Ber.Deut.Chem.Ges. 41, 3285 (1908).
- 131) W.Fritsche, Diplomarbeit Freiburg 1976; W.Fritsche, Dissertation in Vorbereitung.
- 132) H.Prinzbach und H.-W.Schneider, Tetrahedron Lett. 1975, 3073.
- 133) H.Feuer, E.H.White und J.E.Wyman, J.Amer.Chem.Soc. 80, 3790 (1958).
- 134) K.Eichenberger, A.Staechelin und J.Druey, Helv.Chim.Acta 37, 837 (1954).
- 135) A.R.Katritzky und A.J.Waring, J.Chem.Soc. 1964, 1523.

- 136) D.M.Miller und R.W.White, Can.J.Chem. 34, 1510 (1956).
- 137) St.J.Angyal und R.J.Hickman, Aust.J.Chem. 28, 1279 (1975).
- 138) T.Nozone, H.Seto, T.Mucui und Y.Kitahara, Japan 5924 ('57) Aug.5.
- 139) E.Vogel, H.-J.Altenbach und D.Cremor, Angew.Chem. 84, 983 (1972).
- 140) D.L.Rawlinson und G.Sosnovsky, Synthesis 1972, 1.
- 141) T.Suami, S.Ogawa und Sh.Oki, Chem.Lett. 1973, 901.
- 142) H.Prinzbach, R.Keller und R.Schwesinger, Angew.Chem. 87, 627 (1975); C.H.Foster und G.A.Berchtold, J.Amer.Chem.Soc. 94, 7939 (1972); C.H.Foster und G.A.Berchtold, J.Org.Chem. 40, 3743 (1975).
- 143) T.Suami, S.Ogawa, T.Ueda und H.Uchino, Bull.Chem.Soc.Jpn. 45, 3226 (1972).
- 144) H.B.Henbest und R.A.L.Wilson, J.Chem.Soc. 1957, 1958; P. Chamberlain, M.L.Roberts und G.H.Whitham, J.Chem.Soc B 1970, 1374; R.Albrecht und C.Tamm, Helv.Chim.Acta 40, 2216 (1957).
- 145) H.Prinzbach, R.Keller und R.Schwesinger, Angew.Chem. 87, 626 (1975).
- 146) R.Keller, Privatmitteilung.
- 147) S.Umezawa, Advances in Carbohyd.Chem. 30, 111 (1974).
- 148) M.Squillacote, R.S.Sheridan, O.L.Chapman und F.A.L.Anet, J. Amer.Chem.Soc. 97, 324 (1975).
- 149) S.J.Angyal, P.A.J.Gorin und M.E.Pitman, J.Chem.Soc. 1965, 1807.
- 150) S.J.Angyal und D.J.McHugh, Chem.Ind. (London) 1956, 1147.
- 151) E.Chربولiez, C.Chapalay, Sl.Colak-Antik, J.Marszalek, J. Vallet und J.Rabinowitz, Helv.Chim.Acta 47, 2106 (1964); E.Chربولiez, Sl.Colak-Antik und J.Rabinowitz, Arch.Sci. (Geneva) 18, 282 (1965); C.S.Dewey und R.A.Bafford, J.Org.

Chem. 30, 491 (1965).

- 152) C.S.Dewey und R.A.Bafford, J.Org.Chem. 32, 3108 (1967).
- 153) B.Cohen, E.R.van Artsdalen und J.Harris, J.Amer.Chem.Soc. 70, 281 (1948).
- 154) T.Aitken, W.V.Cross und F.W.Webking (Nalco Chemical Co.) US 3264174.
- 155) P.L.Levins und Z.B.Papanastassiou, J.Amer.Chem.Soc. 87, 826 (1965).
- 156) H.Freundlich und G.Salomon, Ber.Deut.Chem.Ges. B 66, 355 (1933).
- 157) T.A.Geissman, H.Hochman und R.T.Fukuto, J.Amer.Chem.Soc. 74, 3313 (1952).
- 158) H.Freundlich und H.Kroepelin, Z.Phys.Chem. (Leipzig) 122, 39 (1926).
- 159) H.Wenker, J.Amer.Chem.Soc. 57, 2328 (1935).
- 160) I.Okada, K.Ichimura und R.Sudo, Bull.Chem.Soc.Jpn. 43, 1185 (1970); R.Appel und R.Kleinstück, Chem.Ber. 107, 5 (1974).
- 161) F.C.Schaefer, J.Amer.Chem.Soc. 77, 5928 (1955).
- 162) K.Ponsold und D.Klemm, Chem.Ber. 99, 1502 (1966).
- 163) K.-H.Müller, Diplomarbeit Freiburg 1976; Privatmitteilung.
- 164) A.Streitwieser, Jr. und S.Pulver, J.Amer.Chem.Soc. 86, 1587 (1964); S.Hanessian, Carbohydr.Res. 1, 178 (1965).
- 165) B.Gallenkamp, Dissertation Freiburg 1977.
- 166) T.Suami, S.Ogawa und Sh.Oki, Bull.Chem.Soc.Jpn. 44, 2824 (1971).
- 167) C.E.O'Rourke, L.B.Clapp und J.O.Edwards, J.Amer.Chem.Soc. 78, 2159 (1956).
- 168) W.Littke, Naturwissenschaften 61, 684 (1974); W.Littke und U.Drück, Publikation in Vorbereitung.
- 169) Handbook of Tables for Organic Compound Identification, Z.

- Rapport. Chemical Rubber Publishing Company, Cleveland, Ohio 1967, s. 436.
- 170) R.L.Lichter und J.D.Roberts, J.Phys.Chem. 74, 912 (1970).
- 171) M.Breuninger, Dissertation Freiburg 1977.
- 172) H.K.Frensdorff, J.Amer.Chem.Soc. 93, 600 (1971); B.Dietrich, J.M.Lehn, J.P.Sauvage und J.Blanzat, Tetrahedron 29, 1629 (1973).
- 173) E.E.Gilbert, Synthesis 1972, 30.
- 174) H.Hemetsberger und D.Knittel, Monatsh.Chem. 103, 194 (1972).
- 175) M.M.Kanval Nain Java, S.Soth, M.Farnier und C.Paulmier, C.R. Acad.Sci. C 281, 793 (1975).
- 176) N.P.Buu-Hoi, A.Croisy und P.Jacquignon, J.Heterocycl.Chem. 7, 931 (1970).
- 177) J.Elguero, E.Gonzalez und R.Jacquier, Bull.Soc.Chim.Fr. 1967 2998.
- 178) L.A.Cohen, J.W.Daly, H.Kny und B.Witkop, J.Amer.Chem.Soc. 82, 2184 (1960).
- 179) R.J.Abraham und H.J.Bernstein, Can.J.Chem. 39, 905 (1960).
- 180) J.Elguero, Cl.Marzin und J.D.Roberts, J.Org.Chem. 39, 357.
- 181) R.G.Parker und J.D.Roberts, J.Org.Chem. 35, 996 (1970).
- 182) R.J.Cushley, R.J.Sykes, C.-K.Shaw und H.H.Wasserman, Can.J. Chem. 53, 148 (1975).
- 183) J.C.Pommelet und J.Chuche, Tetrahedron Lett. 1974, 3897; J.C.Pommelet, N.Manisse und J.Chuche, Tetrahedron 28, 3929 (1972).
- 184) W.D.Stohrer und D.E.Kuhla, Tetrahedron Lett. 1967, 4517.
- 185) J.H.Hall, R.Huisgen, C.H.Ross und W.Scheer, J.C.S.Chem.Comm. 1971, 1188.
- 186) H.H.J.MacDonald und R.J.Crawford, Can.J.Chem. 50, 428 (1972).
- 187) J.S.Splitter und M.Calvin, J.Org.Chem. 30, 3427 (1965).

- 188) M.F.Hawthorne und R.D.Strahm, J.Org.Chem. 22, 1263 (1957).
- 189) H.Hermann, R.Huisgen und H.Mäder, J.Amer.Chem.Soc. 93, 1779 (1971).
- 190) Versuche zu dessen Synthese sind im Gange: K.-H.Müller, Privatmitteilung.
- 191) E.Hückel, Z.Elektrochem.Ang.Phys.Chem. 43, 752 (1937).
- 192) T.J.Katz und P.J.Garratt, J.Amer.Chem.Soc. 85, 2852 (1963); E.A.LaLancette und R.E.Benson, *ibid.* 85, 2853 (1963); E.A.LaLancette und R.E.Benson, *ibid.* 87, 1941 (1965).
- 193) G.Boche, D.Martens und W.Danzer, Angew.Chem. 81, 1003 (1969).
- 194) T.J.Katz, J.Amer.Chem.Soc. 82, 3784 (1960); J.H.Noordik und Th.E.M.van den Hark, Acta Crystallogr. B 30, 833 (1974).
- 195) H.Spiesecke und W.G.Schneider, Tetrahedron Lett. 1961, 468.
- 196) J.F.M.Oth und G.Schröder, J.Chem.Soc. B 1971, 904.
- 197) J.F.M.Oth, G.Anthoine und J.-M-Gilles, Tetrahedron Lett. 1968, 6265.
- 198) A.G.Anastassiou, Acc.Chem.Res. 5, 281 (1972).
- 199) A.G.Anastassiou und E.Reichmanis, J.Amer.Chem.Soc. 98, 8266 (1976).
- 200) A.G.Anastassiou und R.L.Elliott, J.Amer.Chem.Soc. 96, 5257 (1974); A.G.Anastassiou, R.L.Elliott und E.Reichmanis, J. *ibid.* 96, 7823 (1974).
- 201) G.Schröder, G.Frank, H.Rötttele und J.F.M.Oth, Angew.Chem. 86, 237 (1974).
- 202) G.Schröder, G.Plinke und J.F.M.Oth, Angew.Chem. 84, 472 (1972); G.Schröder, G.Heil, H.Rötttele und J.F.M.Oth, *ibid.* 84, 474 (1972).
- 203) C.G.Krespan, B.C.McKusick und T.L.Cairns, J.Amer.Chem.Soc. 82, 1515 (1960); C.G.Krespan, *ibid.* 83, 3434 (1961).
- 204) E.E.Nunn und R.N.Warrener, J.C.S.Chem.Comm. 1972, 819.

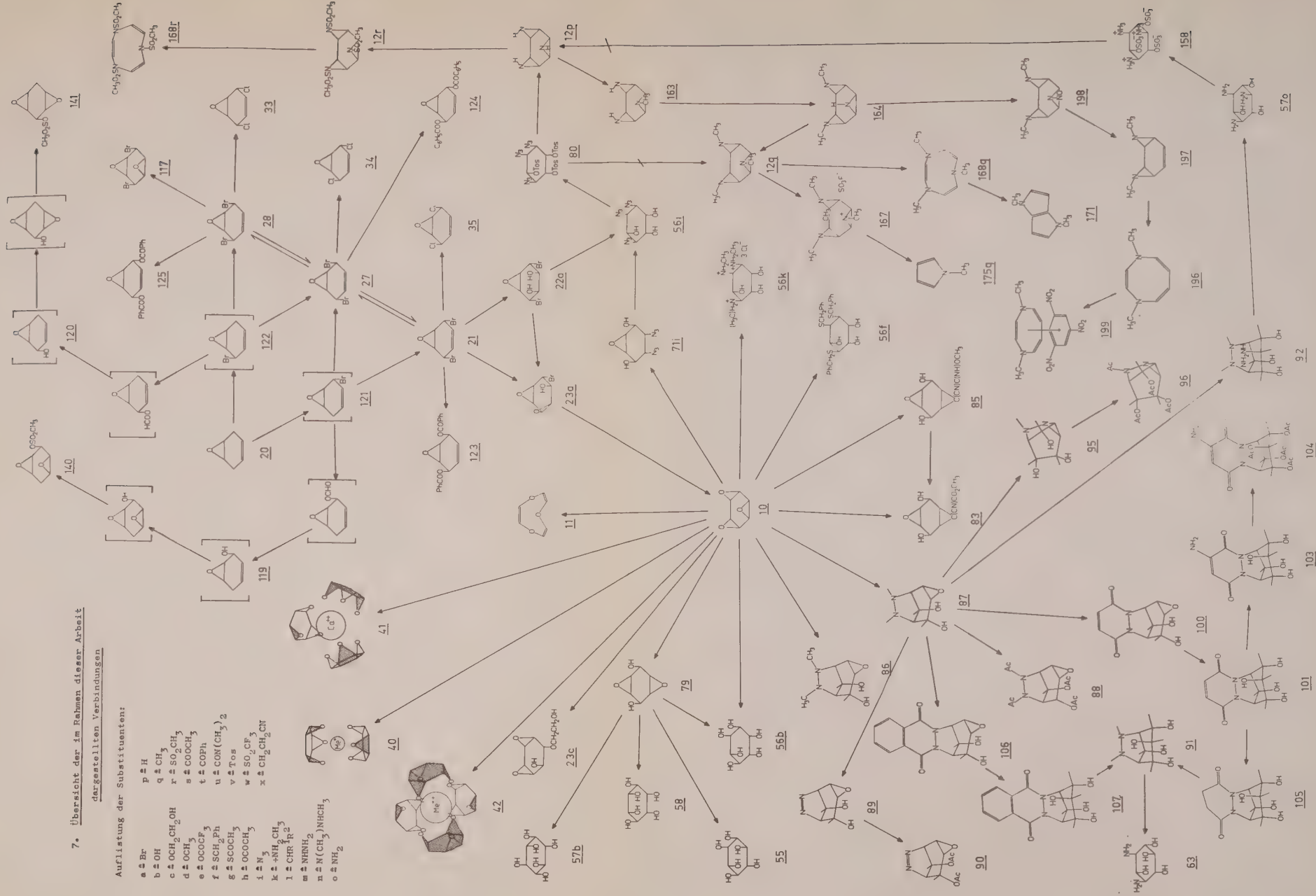
- 205) C.L.Semmelhack, I.-Ching Chiu und K.G.Grohmann, J.Amer. Chem.Soc. 98, 2005 (1976), Tetrahedron Lett. 1976, 1251.
- 206) I.Murata und K.Nakazuji, Tetrahedron Lett. 1975, 1895.
- 207) H.J.Eggelte und F.Bickelhaupt, Angew.Chem. 86, 381 (1974).
- 208) W.Rundel und E.Müller, Chem.Ber. 96, 2528 (1963); H.Euler, C. 74/2, 165 (1903); C.L.Bumgardner, J.Martin und J.P.Freeman, J.Amer.Chem.Soc. 85, 97 (1963); K.Ponsold, Chem.Ber. 97, 3524 (1964).
- 209) R.D.Clark und G.K.Helmkamp, J.Org.Chem. 29, 1316 (1964).
- 210) R.B.Woodward und R.Hoffmann, Angew.Chem. 81, 797 (1969).
- 211) W.Seppelt, Diplomarbeit Freiburg 1975.
- 212) DMS UV-Atlas (H.H.Perkampus, J.Sandeman und C.J.Timmons) Butterworth, London und Verlag Chemie, Weinheim 1966.
- 213) P.G.Farrell und S.F.Mason, Z.Naturforsch. B 16, 848 (1961).
- 214) A.C.Cope und F.A.Hochstein, J.Amer.Chem.Soc. 72, 2515 (1950).
- 215) H.-J.Shue und F.W.Fowler, Tetrahedron Lett. 1971, 2437.
- 216) F.A.L.Anet, J.Amer.Chem.Soc. 84, 671 (1962).
- 217) Th.F.Page, Jr., T.Alger und D.M.Grant, J.Amer.Chem.Soc. 87, 5333 (1965).
- 218) R.J.Abraham, R.C.Sheppard, W.A.Thomas und S.Turner, J.C.S. Chem.Comm. 1965, 43; J.A.Elvidge, ibid. 1965, 160; D.W. Davies, ibid. 1965, 258.
- 219) R.J.Abraham und W.A.Thomas, J.Chem.Soc. B 1966, 127.
- 220) R.C.Haddon, Tetrahedron 28, 3613 (1972).
- 221) W.Schroth und B.Werner, Angew.Chem. 79, 684 (1967).
- 222) B.P.Dailey, A.Gawer und W.C.Neikam, Diskuss.Faraday Soc. 34, 18 (1962).
- 223) H.Spiesecke und W.G.Schneider, J.Chem.Phys. 35, 731 (1961).
- 224) B.Gallenkamp, Privatmitteilung.

- 225) M.Breuninger, Privatmitteilung.
- 226) Eigene Messung.
- 227) M.Chalaye, C.R.Acad.Sci.Ser. B 263, 1227 (1966).
- 228) R.F.Borne, H.Y.Aboul-Enein und J.K.Baker, Spectrochim.Acta Part A 28, 393 (1972).
- 229) Ein von F.W.WEHRLI ET AL. publizierter Wert erwies sich als unrichtig: F.W.Wehrli, W.Giger und W.Simon, Helv.Chim.Acta 54, 229 (1971).
- 230) W.F.Reynolds und U.R.Priller, Can.J.Chem. 46, 2787 (1968).
- 231) H.C.Longuet-Higgins und C.A.Coulson, Trans.Faraday Soc. 43, 87 (1947); R.D.Brown und B.A.W.Coller, Austr.J.Chem. 12, 152 (1959).
- 232) O.Kysel, Z.Phys.Chem. (Frankf.) 89, 62 (1974).
- 233) M.Orchin, J.Org.Chem. 16, 1165 (1951).
- 234) R.Foster und D.Ll.Hammick, J.Chem.Soc. 1954, 2685.
- 235) S.P.McGlynn und J.D.Boggus, J.Amer.Chem.Soc. 80, 5096 (1958).
- 236) Th.L.Rebstock, L.E.Weller und H.M.Sell, J.Org.Chem. 21, 1515 (1956).
- 237) S.Inagaki und Y.Hirabayashi, J.Amer.Chem.Soc. 99, 7418 (1977). E.A.Jauregui, F.H.Ferretti und C.A.Ponce, Rev.Latinoamer. Quim. 6, 13 (1975).
- 238) D.Lloyd und D.R.Marshall, Chem.and Ind. 1972, 335.
- 239) S.Braun und W.Lüttke, Chem.Ber. 109, 320 (1976).
- 240) M.Engelhard und W.Lüttke, Angew.Chem. 84, 346 (1972).
- 241) D.L.Dalrymple und S.P.B.Taylor, J.Amer.Chem.Soc. 93, 7098 (1971).
- 242) W.R.Roth und B.Peltzer, Liebigs Ann.Chem. 685, 56 (1965).
- 243) Th.Posternak, "Les Cyclitols", Herman, Paris 1962.
- 244) S.A.Barker, E.J.Bourne, R.Stephens und D.H.Whiffen, J. Chem.Soc. 1954, 4211.

7. Übersicht der im Rahmen dieser Arbeit
dargestellten Verbindungen

Auflistung der Substituenten:

- a ≡ Br
 b ≡ OH
 c ≡ OCH₂CH₂OH
 d ≡ OCH₃
 e ≡ OOCF₃
 f ≡ SCH₂Ph
 g ≡ SCOCF₃
 h ≡ OOCCH₃
 i ≡ N₃
 k ≡ NH₂CH₂CH₂
 l ≡ CHR·R'
 m ≡ NHNH₂
 n ≡ N(CH₃)₂NHCH₃
 o ≡ NH₂
- p ≡ H
 q ≡ CH₃
 r ≡ SO₂CH₃
 s ≡ COOCH₃
 t ≡ COPh
 u ≡ CON(CH₃)₂
 v ≡ Tos
 w ≡ SO₂CF₃
 x ≡ CH₂CH₂CN



Lebenslauf

10. 5. 1947 Reinhard Schwesinger, geboren als Sohn des Dr. Ingenieurs Gerhard Schwesinger und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Maischein, in Heidenheim / Brenz.
- 1948 Übersiedlung nach Little Silver, New Jersey, USA.
- 1953 - 1954 Besuch der ersten Klasse Grundschule in Little Silver.
- 1954 Übersiedlung nach Heidenheim / Brenz.
- 1954 - 1957 Besuch der 2.-4. Klasse Grundschule in Heidenheim / Brenz.
- 1957 - 1966 Besuch des Hellenstein-Gymnasiums Heidenheim.
- Februar 1966 Reifeprüfung
- April 1966 Beginn des Chemiestudiums an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.Br.
- Januar 1969 Diplom-Chemiker-Vorprüfung
- März 1971 -
Oktober 1971 Diplomarbeit unter Leitung von Prof. Dr. H. Prinzbach
- Oktober 1971 Diplom-Chemiker-Hauptprüfung
- November 1971 -
Juni 1978 Dissertation unter Leitung von Prof. Dr. H. Prinzbach. Während dieser Zeit war ich als wissenschaftliche Hilfskraft, ab August 1975 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle bzw. als wissenschaftlicher Angestellter am Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg tätig.

